

UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Departamento de Psicoloxía Clínica e Psicobioloxía



**Anomalías en el funcionamiento neurocognitivo asociadas al
consumo intensivo de alcohol en jóvenes universitarios**

TESIS DOCTORAL

Manuel Alberto Crego Barreiro

Directores

Fernando Cadaveira Mahía

Socorro Rodríguez Holguín

Compostela, 2012



DEPARTAMENTO DE PSICOLOXÍA CLÍNICA
E PSICOBIOLOXÍA

FERNANDO CADAVEIRA MAHÍA y SOCORRO RODRÍGUEZ HOLGUÍN, catedrático y profesora titular en el Departamento de Psicología Clínica e Psicobiología de la Universidade de Santiago de Compostela,

INFORMAN:

Que la Tesis Doctoral titulada "ANOMALÍAS EN EL FUNCIONAMIENTO NEUROCOGNITIVO ASOCIADAS AL CONSUMO INTENSIVO DE ALCOHOL EN JÓVENES UNIVERSITARIOS" fue realizada bajo su dirección por D. Manuel Alberto Crego Barreiro en el Departamento de Psicología Clínica e Psicobiología de la Universidade de Santiago de Compostela.

Que el citado trabajo de investigación reúne todas las exigencias científicas y formales requeridas por la normativa vigente para optar al grado de Doctor por la Universidade de Santiago de Compostela.

POR TANTO

Emiten la autorización perceptiva para su aceptación y posterior defensa pública

En Compostela, a 12 de Marzo de 2012

Fdo.: Fernando Cadveira Mahía

Fdo.: Socorro Rodríguez Holguín

El Doctorando

Fdo.: Manuel Alberto Crego Barreiro

A mis padres, Suso y Fina

AGRADECIMIENTOS

El proceso que implica la elaboración y presentación de una tesis doctoral acumula, a lo largo de años de trabajo, la contribución y participación de instituciones y personas sin las cuales no podría tener llegado a su fin. A todas ellas mi agradecimiento por su colaboración, asesoramiento y apoyo. Nombradamente,

A los voluntarios que han participado y dedicado su tiempo en esta investigación, pues sin ellos este trabajo no sería posible.

A Fernando Cadaveira, por transmitirme su entusiasmo y pasión por la investigación e ir guiando mis pasos con su apoyo y sabios consejos. Quisiera agradecer especialmente el trato recibido por su parte, tanto en lo profesional como en lo personal, y el cariño y comprensión mostrados en todo momento.

A Coqui, por su colaboración para guiar, ayudar y alentar, sobre todo en el tramo final, en la realización de este trabajo. Aprecio enormemente su asesoramiento científico y su rigurosa forma de proceder, que ha sido un modelo para mí y ha contribuido a formarme como investigador y persona.

A todos los demás que forman parte del proyecto de investigación (Montse, Paco, María, Naya, Dudi y Ana Fátima), por su colaboración y crear una inmejorable atmósfera de trabajo. En especial a María y Naya, porque cuando trabajamos juntos la amistad siempre estuvo por encima de todo. Nunca os olvidaré y aquellos días irán siempre conmigo.

Al resto de mis compañeros (Santi, Ana, Bea, Cecilia, Diego, Fran, Marta, Carmen, Zeltia, Sonia y Laura), por los que siempre me he sentido arropado y comprendido, por hacerme un poco más amenas y agradables las mañanas del trabajo. En especial a Santi, por su inestimable y desinteresada ayuda en sobradas ocasiones, y Ana, por los buenos momentos que hemos pasado juntos y todo lo que de ella he aprendido. Nunca olvidaré las incansables charlas y las risas compartidas.

A todos los profesores y compañeros del área de Psicobiología por el buen ambiente de trabajo que transmiten y porque siempre se mostraron dispuestos a prestar su colaboración cuando fue necesaria.

Me gustaría expresar de forma muy especial mi agradecimiento a mis padres, por su apoyo y amor incondicional que siempre me han acompañado, y a mi hermano, por su confianza ciega en mí. ¡Os quiero!

A Ariana, la niña de mis ojos, le agradezco el simple hecho de que esté entre nosotros y me recuerde todos los días lo verdaderamente importante de la vida.

Finalmente a Anita, le estoy enormemente agradecido por la paciencia mostrada durante todos estos años, pero sobre todo por el cariño, amor y comprensión que me ha prestado siempre. ¡Te amo!

Por último, quisiera recordar, a todos los que me han enseñado a soñar, que sigo estando en ello.

ÍNDICE

| | |
|---|----------|
| I. INTRODUCCIÓN..... | 1 |
| 1. El patrón de consumo intensivo de alcohol (<i>binge drinking</i>)..... | 3 |
| 1.1. Delimitación conceptual..... | 4 |
| 1.2. Epidemiología..... | 10 |
| 2. Desarrollo del cerebro durante la adolescencia..... | 17 |
| 2.1. Cambios en los sistemas de neurotransmisión..... | 17 |
| 2.2. Cambios anatómicos..... | 19 |
| 2.3. Cambios cognitivos..... | 21 |
| 3. Alcohol y cerebro..... | 23 |
| 3.1. Efectos del alcohol sobre los sistemas de neurotransmisión y factores de crecimiento..... | 23 |
| 3.1.1. Sistema gabaérgico..... | 24 |
| 3.1.2. Sistema glutamatérgico..... | 24 |
| 3.1.3. Sistema dopaminérgico..... | 25 |
| 3.1.4. Otros sistemas de neurotransmisión..... | 26 |
| 3.1.5. Factores de crecimiento nervioso..... | 27 |
| 3.2. Efectos del alcohol en el cerebro adolescente. Estudios con animales..... | 28 |
| 3.2.1. Efectos del patrón BD en el cerebro adolescente..... | 30 |
| 3.2.2. Hipótesis explicativas del daño cerebral inducido por el patrón BD en la adolescencia..... | 33 |
| 4. Funcionamiento neurocognitivo asociado a trastornos por consumo de alcohol en adolescentes y jóvenes adultos..... | 35 |
| 4.1. Estudios de neuroimagen estructural..... | 35 |
| 4.2. Estudios de neuroimagen funcional..... | 40 |

| | |
|---|------------|
| 4.3. Estudios neuropsicológicos..... | 43 |
| 5. Funcionamiento neurocognitivo asociado al patrón de consumo intensivo de alcohol (BD) en adolescentes y jóvenes adultos..... | 49 |
| 5.1. Estudios de neuroimagen estructural..... | 49 |
| 5.2. Estudios de neuroimagen funcional..... | 54 |
| 5.3. Estudios neuropsicológicos..... | 55 |
| 6. Estudios mediante potenciales evocados..... | 69 |
| 6.1. Estudios con alcohólicos crónicos..... | 69 |
| 6.2. Estudios con jóvenes y adolescentes con un patrón BD..... | 74 |
| II. PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO..... | 81 |
| 1. Objetivos..... | 83 |
| 2. Hipótesis..... | 85 |
| III. MÉTODO..... | 87 |
| 1. Participantes..... | 87 |
| 2. Procedimiento..... | 89 |
| 3. Análisis de datos..... | 93 |
| IV. RESULTADOS..... | 97 |
| 1. Primer artículo: Binge Drinking Affects Attentional and Visual Working Memory Processing in Young University Students..... | 97 |
| 2. Segundo artículo: Reduced anterior prefrontal cortex activation in young binge drinkers during a visual working memory task..... | 109 |
| 3. Tercer artículo: Increased amplitude of P3 event-related potential in young binge drinkers..... | 123 |
| V. DISCUSIÓN GENERAL..... | 137 |
| VI. LIMITACIONES Y CONSIDERACIONES FUTURAS..... | 149 |

| | |
|--|------------|
| VII. CONCLUSIONES..... | 151 |
| VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 153 |
| ANEXOS..... | 183 |
| ANEXO I. Cuestionario sobre patrones de consumo de alcohol..... | 183 |
| ANEXO II. Consentimiento informado..... | 189 |
| ANEXO III. Otros trabajos publicados en el marco del proyecto de investigación con la colaboración del autor (por orden cronológico)..... | 193 |

ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|--|----|
| TABLA 1. Clasificación de consumo diario de riesgo según la OMS (2000)..... | 5 |
| TABLA 2. Consumo de alcohol de riesgo según el Ministerio de Sanidad y Consumo (Calafat y Amengual, 1999)..... | 5 |
| TABLA 3. Unidades de bebida estándar (en gramos de alcohol) según el país (adaptado de ICAP, 2003)..... | 8 |
| TABLA 4. Resumen de los estudios de neuroimagen estructural con adolescentes y jóvenes con abuso/dependencia del alcohol..... | 39 |
| TABLA 5. Resumen de los estudios de neuroimagen funcional con adolescentes y jóvenes con abuso/dependencia del alcohol..... | 42 |
| TABLA 6. Resumen de los estudios neuropsicológicos con adolescentes y jóvenes con abuso/dependencia del alcohol..... | 46 |
| TABLA 7. Resumen de los estudios de neuroimagen (estructural y funcional) con adolescentes y jóvenes con un patrón BD..... | 52 |
| TABLA 8. Resumen de los estudios neuropsicológicos con adolescentes y jóvenes con un patrón BD..... | 66 |
| TABLA 9. Criterios de inclusión, exclusión y control de la muestra..... | 88 |
| TABLA 10. Batería de pruebas neuropsicológicas administrada..... | 90 |
| TABLA 11. Pruebas administradas durante el registro de los potenciales evocados..... | 91 |

I. INTRODUCCIÓN

El alcohol es la droga de la que más se abusa en los países occidentales. En España, además de ser la sustancia psicoactiva que más se consume y de la que más se abusa, es la que más problemas sociales y sanitarios causa (accidentes de tráfico y laborales, violencia de género y maltrato de menores, alcoholismo, problemas de salud, urgencias hospitalarias, etc.).

En las últimas décadas ha adquirido protagonismo un patrón de consumo intensivo de alcohol, el cual presenta alta prevalencia, principalmente entre los jóvenes y adolescentes, en la mayoría de los países occidentales (Hibell *et al.*, 2009; *Substance Abuse and Mental Health Services Administration* [SAMHSA], 2010). Es lo que la literatura anglosajona denomina *binge drinking* (BD) y se caracteriza por la ingesta de grandes cantidades de alcohol en un corto espacio de tiempo, que suele llevar a la embriaguez, con períodos de abstinencia entre los episodios de consumo intensivo.

Los últimos informes de la Delegación del Plan Nacional sobre Drogas (DGPNSD, 2004; 2007; 2009) y de la Consellería de Sanidade de la Xunta de Galicia (2007; 2008; 2009a,b) han constatado la proliferación de este patrón de consumo y lo han asociado con la concentración del consumo en fines de semana, preferencia por las bebidas de alta graduación, picos de prevalencia entre los grupos de edad más jóvenes, igualación del consumo entre sexos y escasa percepción del riesgo que supone el uso de esta sustancia.

En múltiples estudios a lo largo de las últimas décadas, se han puesto de manifiesto las graves implicaciones del alcoholismo y el consumo excesivo de alcohol sobre el sistema nervioso central (SNC) y su funcionamiento. Sin embargo, la literatura científica sobre las consecuencias neurocognitivas de este nuevo patrón de consumo intensivo en jóvenes aún es escasa. Los datos de algunos estudios, principalmente con

animales, sugieren, por un lado, que el consumo intensivo puede resultar significativamente más dañino para el cerebro que el consumo regular; y, por otro, que el cerebro adolescente -aún en maduración- es más vulnerable que el cerebro adulto a los efectos neurotóxicos de esta sustancia.

Esta tesis presenta los resultados de la primera fase de un estudio longitudinal que tiene por objetivo principal determinar las características neurocognitivas asociadas al patrón de consumo BD en estudiantes universitarios. Para ello, en primer lugar, describiremos las principales características de este patrón y su prevalencia en nuestro entorno. A continuación, realizaremos una revisión de los cambios evolutivos que se producen en el SNC durante la adolescencia y de los estudios que demuestran su elevada vulnerabilidad a los efectos neurotóxicos del alcohol. Posteriormente, con el fin de entender mejor estos efectos, haremos un resumen de las principales alteraciones neurocognitivas identificadas en población clínica adolescente con abuso/dependencia del alcohol, para después revisar la escasa investigación realizada en jóvenes y adolescentes sin diagnóstico clínico pero con un patrón de consumo BD. Por último, en posteriores capítulos se presentará la parte empírica del estudio, sus resultados principales y la discusión de los mismos.

En esta tesis se incluyen los artículos científicos que ya han sido publicados o aceptados en revistas especializadas hasta el momento.

1. El patrón de consumo intensivo de alcohol (*binge drinking*)

El consumo de alcohol en España tiene hondas raíces históricas, sociales y culturales que no se pueden obviar. Es una práctica antigua, aceptada y extendida que, sin embargo, se ha visto modificada en las últimas décadas, principalmente entre los jóvenes. Estos cambios en los patrones de consumo de alcohol en España son el reflejo de las profundas transformaciones que ha sufrido la sociedad española en relación con el complejo mundo de las drogas, e ilustran mejor que ninguna otra sustancia las nuevas funcionalidades de lo que ha dado en denominarse consumos recreativo de drogas.

Este nuevo modelo dominante de uso de las drogas ha tenido dos efectos fundamentales en cuanto al consumo de las bebidas alcohólicas. Por un lado, la consolidación de dos patrones de consumo de alcohol diferenciados entre los adultos y los jóvenes: si las relaciones con el alcohol de los adultos se caracterizan por la regularidad de su uso, la vinculación a la gastronomía y a ciertos acontecimientos sociales o porque una buena parte de la ingesta se realice en el hogar, para los jóvenes el consumo se asocia principalmente con las noches del fin de semana, con la diversión, y se realiza con el grupo de iguales en bares, discotecas y espacios públicos. Por otro lado, aparece una frecuente asociación del consumo de alcohol con el de otras sustancias, más allá de su tradicional vinculación con el tabaco. De hecho, el policonsumo se ha convertido en el patrón dominante de uso de drogas, un patrón que, de forma especial entre los jóvenes, tiene al alcohol como sustancia de referencia (Sánchez-Pardo, 2001).

La gran tolerancia social respecto al consumo de alcohol y la escasa percepción del riesgo asociado a la ingesta de bebidas alcohólicas han sido algunos de los factores que han contribuido a la generalización del consumo de esta sustancia entre los adolescentes y jóvenes, favoreciendo la instauración de una imagen de normalidad de estas conductas, cuando no su banalización (Elzo, 2000).

El perfil recreativo del consumo de alcohol se pone especialmente de manifiesto por su asociación con el fenómeno del “botellón”. Este término se refiere a un fenómeno

social caracterizado por la concentración de jóvenes en un espacio abierto durante las noches de los fines de semana y vísperas de festivos, cuyo punto de referencia es el consumo de bebidas alcohólicas como eje central de su tiempo libre. Se trata de un fenómeno de masas que supone un punto de encuentro de jóvenes y se ha ido extendiendo y generalizando por la geografía española a lo largo de la década de los noventa. Es un modelo de ocio que combina la tradición mediterránea de “vivir la fiesta en la calle” con la tradición anglosajona de un consumo rápido e intenso de alcohol, en cantidades altas y abusivas, con el objeto de conseguir de forma rápida los efectos euforizantes que proporciona a corto plazo.

Estudios al respecto han mostrado que el botellón es un espacio de jóvenes “normales”, que están integrados socialmente (generalmente estudiantes) y que participan en él como una forma de diversión, de ocupar parte de su tiempo libre (Cortés, Espejo y Gimenez, 2007; Domínguez, Gómez, Jáñez y Barrantes, 2001; Aguilera, 2002; Borrás, 2004). Entre los que participan en el botellón hay jóvenes de todo tipo: de distintos estratos socioeconómicos y con distintos niveles educativos; jóvenes de ambos sexos y muy diferente edad, desde adolescentes de 13 años hasta adultos que rozan los 30, aunque el grueso de los participantes es de 18 a 25 años, y entre ellos destaca la presencia de los estudiantes universitarios (para una revisión véase Calafat *et al.*, 2005).

En suma, el cambio del modelo de uso de alcohol y drogas que ha experimentado la sociedad española en las últimas décadas, ha desembocado en el establecimiento y generalización de un patrón de consumo de alcohol recreativo e intensivo entre los jóvenes y adolescentes españoles, el cual tiene su máxima expresión en el fenómeno social conocido como “botellón”.

1.1. Delimitación conceptual

La importancia de establecer de forma precisa qué es el consumo intensivo de alcohol (frecuencia y cantidad de consumo, regularidad, etc.) y su prevalencia entre la población radica en que, aunque no encaja en la definición habitual de consumo de riesgo, basada en la ingesta de grandes cantidades de alcohol de forma regular (véase Tabla 1 y Tabla 2), supone una forma de consumo que se relaciona con consecuencias sociales y de salud igual o incluso más importantes que las derivadas del consumo de riesgo regular (Bloomfield, Stockwell, Gmel y Rehn, 2003; Kuntsche, Rehm y Gmel, 2004; Perkins, 2002; Room,

Babor y Rehm, 2005), incluido el desarrollo posterior de abuso/dependencia al alcohol (Grant *et al.*, 2004; Grant *et al.*, 2006; Jennison, 2004).

Tabla 1. Clasificación de consumo diario de riesgo según la OMS (2000).

| <i>Tipo de bebedores</i> | <i>Hombres</i> | <i>Mujeres</i> |
|--------------------------|----------------|----------------|
| Bajo riesgo | 1 a 40 gr | 1 a 20 gr |
| Riesgo medio | 41 a 60 gr | 21 a 40 gr |
| Alto riesgo | 61 a 100 gr | 41 a 60 gr |
| Muy alto riesgo | +101 gr | + 61gr |

Tabla 2. Consumo de alcohol de riesgo según el Ministerio de Sanidad y Consumo (Calafat y Amengual, 1999).

| Sexo | Diaria | | Semanal | |
|-------------|---------------|-----|----------------|-----|
| | Gr | UBE | Gr | UBE |
| Hombre | 40 | 4 | 280 | 28 |
| Mujer | 24 | 2,5 | 168 | 17 |

Nota: UBE: Unidad de Bebida Estándar (que se corresponde a una caña, un vaso de vino o media copa de una bebida destilada).

En términos generales, el término BD tiene dos acepciones claramente diferenciadas. Una se refiere a un patrón de consumo intensivo en un largo periodo de tiempo (de al menos dos días seguidos), que interfiere de forma significativa en la vida de la persona, y está más relacionada con definiciones clínicas de abuso o dependencia alcohólica (Gill, 2002; Lange *et al.*, 2002). La otra, también denominada *heavy drinking* (Christiansen, Vik y Jarchow, 2002; LaBrie, Pedersen y Tawalbeh, 2007; Sher y Rutledge, 2007) o *heavy episodic drinking* (Bendtsen, Johansson y Akerlind, 2006; Caamaño-Isorna, Corral, Parada y Cadaveira, 2008; Collins y Carey, 2007), hace referencia al consumo de grandes cantidades de alcohol en una única ocasión en un corto espacio de tiempo, que casi siempre lleva a la intoxicación o embriaguez, y suele definirse por la cantidad de bebidas ingeridas en cada ocasión, rapidez de consumo y frecuencia de estos episodios de consumo intensivo (para una revisión véase Courtney y Polich, 2009; Parada *et al.*, 2011a). A lo largo del presente trabajo siempre que se utilicen los términos BD o consumo intensivo de alcohol nos referiremos a esta segunda definición.

Ham y Hope (2003) señalan que una definición adecuada del patrón BD debe integrar las variables cantidad, rapidez y frecuencia de consumo y, además, tener en cuenta las consecuencias negativas asociadas al consumo de alcohol (como dificultades académicas, agresiones sexuales, peleas, problemas con la policía o conducción temeraria).

Las numerosas definiciones propuestas hasta el momento han tenido en cuenta estas variables, si bien no siempre de forma integrada.

En los años 70, el estudio epidemiológico del *Monitoring the Future Study* (O'Malley *et al.*, 1984) introduce el término *binge drinking* para referirse a un patrón de consumo prevalente en la población entre los 18 y los 24 años (sobre todo antes de los 21 años), caracterizado por la ingesta de grandes cantidades de alcohol en un corto período de tiempo que suelen llevar a la embriaguez. Los autores definieron el patrón BD como el consumo de 5 ó más bebidas alcohólicas en una única ocasión, en las dos últimas semanas. Este punto de corte se estableció basándose en estudios previos que consideraban este umbral como significativamente relacionado con problemas asociados al consumo de alcohol (Cranford, McCabe y Boyd, 2006).

En los años 90, a partir de una investigación de la *Harvard School of Public Health College Alcohol Study* (Wechsler, Davenport, Dowdall, Moeykens y Castillo, 1994) donde se planteaba la importancia de las diferencias sexuales en el consumo de alcohol entre estudiantes universitarios, se operativizó el concepto de BD como el consumo de 5 ó más bebidas alcohólicas en varones y 4 ó más en mujeres (5+/4+), en una única ocasión al menos una vez en las últimas dos semanas. El grupo de Wechsler estableció este criterio a partir de los datos obtenidos con un cuestionario de hábitos de consumo de alcohol, que indicaban que los hombres muestran de forma significativa problemas relacionados con el consumo de alcohol a partir de 5 bebidas por ocasión, y las mujeres a partir de 4 bebidas (Wechsler, Dowdall, Davenport y Rimm, 1995).

Aunque actualmente la propuesta de Wechsler y cols. está bastante extendida existe una gran controversia en torno a ella. Las críticas principalmente se centran en aspectos tales como el establecimiento de cantidades de alcohol demasiado pequeñas para calificarlas como consumo problemático de alcohol, la falta de definición de una unidad de bebida estándar (UBE) y la no especificación del período de tiempo que se considera “una única ocasión”.

En cuanto a la cantidad o punto de corte de bebidas alcohólicas consumidas en una única ocasión para definir el patrón BD, algunos autores han manifestado que éste debería ser más alto que el establecido por el grupo de Wechsler. Se ha constatado que muchos jóvenes universitarios presentan un patrón BD elevado con consumos superiores, que incluso llegan a doblar el umbral establecido por Wechsler (White, 2006), y experimentan más consecuencias negativas relacionadas con el consumo de alcohol que los jóvenes con

un patrón BD típico (Read, Beattie, Chamberlain y Merrill, 2008). Por lo tanto, si lo que se pretende es relacionar el patrón BD con actividades que conllevan más riesgo o tienen consecuencias graves (accidentes de tráfico, agresiones o delitos sexuales), sería más aconsejable aumentar el número de bebidas consumidas por ocasión de referencia (Jackson, 2008; Jackson y Sher, 2008). Sin embargo, si bien aumentar este número podría ser útil para identificar de forma precisa a los jóvenes que podrían cumplir los criterios de abuso y/o dependencia de alcohol según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV) (Asociación Americana de Psiquiatría [APA], 1994), no sería del todo adecuado para establecer un punto de corte de riesgo en la población general (Wechsler y Nelson, 2006). Por ello, el criterio más empleado y con mayor consenso para estudiar las consecuencias neurocognitivas del patrón BD en población no clínica sigue siendo el propuesto por el grupo de Wechsler (5+/4+).

En lo que se refiere a la rapidez de consumo y la controversia del significado de “una única ocasión”, diversos estudios se plantean la necesidad de tener en cuenta la concentración de alcohol en sangre (CAS) para determinar de forma más precisa cuál es el umbral adecuado para establecer un patrón BD (Beirness, Foss y Vogel-Sprott, 2004; Lange *et al.*, 2002; Naimi y Brewer, 2005). Por este motivo, el National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) redefinió el término BD tomando en consideración la CAS. Así, BD implica un patrón de consumo de alcohol que eleva la CAS a 0,08 gr./l. En adultos, esto equivale a 5 ó más UBEs para hombres y 4 ó más para mujeres en aproximadamente dos horas (teniendo en cuenta que 1 UBE en EE.UU contiene 14 gr. de alcohol). De esta manera el NIAAA tiene en cuenta la variable duración (2 horas) en la definición de BD (NIAAA, 2004).

Llegado este punto conviene señalar que no existe una definición universal de la UBE, que varía considerablemente de unos países a otros (International Center for Alcohol Policies [ICAP], 2003), por lo que es necesario considerar las diferencias de etanol puro en cada caso (véase Tabla 3).

Teniendo en cuenta pues la existencia de estas diferencias, es necesario adaptar el criterio de 5+/4+ al país en el que se realice el estudio. Así, por ejemplo, mientras que en Portugal se podría emplear el mismo punto de corte que en Estados Unidos (debido a que una UBE contiene los mismos gramos de alcohol en ambos países), en Reino Unido, el patrón BD se define normalmente como el consumo de 8 ó más bebidas para hombres y 6 ó más para mujeres en una única ocasión (Herring, Berridge y Thom, 2008; McAlaney y

McMahon, 2006). En España, de acuerdo con la cantidad de alcohol contenida en una UBE, el Ministerio de Sanidad y Consumo (2008) ha propuesto como definición del BD la ingesta de 60 gr. de alcohol (6 UBEs) o más en varones y de 40 gr. (4 UBES) o más en mujeres, concentrada en una única sesión (habitualmente 4 a 6 horas), durante la que se mantiene un cierto nivel de intoxicación (alcoholemia no inferior a 0,08 gr/l).

Tabla 3. Unidades de bebida estándar (en gramos de alcohol) según el país (ICAP, 2003).

| País | UBE |
|--|------------|
| Reino Unido | 8 |
| Países Bajos | 9,9 |
| Australia, Austria, Irlanda, Nueva Zelanda, Polonia y España | 10 |
| Finlandia | 11 |
| Dinamarca, Francia, Italia y Sudáfrica | 12 |
| Canadá | 13,6 |
| Portugal, EE.UU | 14 |
| Japón | 19,75 |

Otra variable de gran relevancia para definir de forma más completa y precisa el patrón BD es la frecuencia con la que se producen los episodios de consumo intensivo (NIAAA, 2002). Del mismo modo que no existe un criterio unánime para operativizar el concepto BD en términos de cantidad, tampoco existe uno claro para el establecimiento de la frecuencia (cuántas veces en cuánto tiempo), apreciándose una gran variabilidad entre los diferentes estudios al adoptar un criterio de frecuencia de consumo.

En el estudio epidemiológico realizado por Wechsler *et al.* (1994), se establecieron dos grupos de BD en función de la frecuencia de consumo: BD ocasionales, aquellos que han consumido alcohol de forma intensiva (5+/4+) 1 ó 2 veces en las dos últimas semanas, y BD frecuentes, los que lo hacían de forma 3 ó más veces en las dos últimas semanas. Sin embargo, esta clasificación ha sido puesta en entredicho debido a que la clasificación de BD frecuentes podría estar enmascarando casos de jóvenes que cumplen los criterios de abuso y/o dependencia de alcohol según el DSM-IV (Knighth *et al.*, 2002). Por lo tanto, al igual que en el caso de la cantidad de alcohol consumida en una ocasión única, existe cierta controversia al respecto de cuáles son los límites para establecer un consumo BD de riesgo, diferenciado de los criterios clínicos de abuso/dependencia al alcohol.

Aunque el intervalo temporal más empleado para determinar la presencia de BD es de 2 semanas, algunos estudios han empleado un intervalo temporal de 1 mes, 3 meses o incluso 1 año. Los resultados de estos estudios han mostrado que si bien un intervalo

temporal demasiado corto, como son 2 semanas, podría estar infravalorando la prevalencia del patrón BD, debido principalmente a la variabilidad que muestran los estudiantes en su frecuencia de consumo, un intervalo demasiado largo, como 3 meses, podría sobreestimarla. En este sentido, un estudio con jóvenes universitarios mostró que, teniendo en cuenta el intervalo de 2 semanas, en torno al 50% presentaba un patrón de consumo BD. En cambio, si se consideraba un intervalo de 3 meses, estos porcentajes se elevaban a cerca de un 80% (Vik, Tate y Carrelo, 2000). En la misma línea, un estudio llevado a cabo por Labrie *et al.* (2007) encontró que un tercio de los estudiantes universitarios clasificados como No BD en las 2 últimas semanas del mes, se clasificarían como BD en las 2 primeras semanas. Además, este grupo, al que denominaron grupo inconsistente, presentaba un alto rango de consecuencias negativas asociadas al consumo de alcohol, similares a los que mostraban los clasificados como BD.

Por lo tanto, aunque no existe un criterio uniforme para caracterizar el patrón BD, lo más extendido y aceptado es considerar que debe haber por lo menos un episodio de consumo intensivo en 2 semanas o en 1 mes.

Por último, otro aspecto importante a la hora de definir el patrón BD es el instrumento empleado para recoger los datos y seleccionar a los sujetos que presentan dicho patrón de consumo de alcohol. Con relación a este aspecto, suelen emplearse diferentes tipos de cuestionarios autoadministrados. Entre ellos, están el diario de consumo (Rehm, 1998), el *Alcohol Use Disorders Identification Test* (AUDIT, Saunders, Aasland, Babor, de la Fuente y Grant, 1993), el *Alcohol Use Questionnaire* (AUQ, Mehrabian y Russell, 1978) o preguntas que tengan en cuenta las variables cantidad y frecuencia. Todos ellos han presentado un buen índice de concordancia entre sí, siendo el AUDIT el que identifica una mayor proporción de consumidores intensivos de alcohol (Shakeshaft, Bowman y Sanson-Fisher, 1998).

Cuando se pretende estudiar la presencia de un patrón de consumo BD según el resultado obtenido en el AUDIT, se utiliza la tercera pregunta de este cuestionario (“¿Con qué frecuencia tomas 6 ó más bebidas alcohólicas en una única ocasión?”) como cuestión clave para clasificar a los sujetos (Aalto, Alho, Halme y Seppa, 2009; Caamaño-Isorna *et al.*, 2008; Gmel, Klingemann, Muller y Brenner, 2001; Paschall, Kypri y Saltz, 2006; Shakeshaft *et al.*, 1998; Tuunanen, Aalto y Seppa, 2007). De esta forma, se establece un punto de corte de ≥ 6 bebidas en una única ocasión para determinar un patrón BD, en vez del umbral de ≥ 5 bebidas -4 para mujeres- por ocasión que establecen estudios como el de

Wechsler *et al.* (1994). Esto se debe a que el AUDIT es un instrumento desarrollado en Australia, donde el volumen absoluto de alcohol de una bebida estándar es de 10 gr. de alcohol puro (como en España) y no de 14 gr. como en Estados Unidos (véase Tabla 3). Así, la tercera pregunta del AUDIT se refiere al consumo de 60 gr. de alcohol o más.

La limitación que presenta este cuestionario es que no permite diferenciar entre el consumo de los hombres y el de las mujeres (Bradley *et al.*, 2003). Además, tampoco es adecuado para medir con precisión la cantidad de alcohol consumida si excede de 6 bebidas. Por este motivo, y con el objetivo de determinar de forma más específica estas cuestiones, es necesario que, además del AUDIT, se incluyan otras preguntas para determinar de forma más específica el patrón de consumo de los sujetos.

En definitiva, cuando pretendemos estudiar el patrón de consumo intensivo BD es necesario tener en cuenta diversos aspectos como cantidad, rapidez de consumo, frecuencia y forma de recoger los datos. La combinación de estas variables, así como la adaptación al país dónde se realice el estudio es lo que dificulta el establecimiento de una definición operativa unánime del término BD.

1.2. Epidemiología

De acuerdo con los informes epidemiológicos de distintas instituciones nacionales e internacionales, la proporción de jóvenes y adolescente (especialmente estudiantes) que muestran el patrón BD se ha incrementado en la última década en nuestro país y otros de nuestro entorno (Core Alcohol and Drug Survery [CORE], 2009; DGPNSD, 2004, 2007, 2009; Hibell *et al.*, 2009; Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías [OEDT], 2011; SAMHSA, 2010; U.S. Department of Health and Human Services, 2002).

La mayoría de los estudios realizados sobre la prevalencia de BD se han llevado a cabo en Estados Unidos y en el norte de Europa, debido a que es en esas dos regiones donde existe una mayor tradición de consumo de alcohol de forma esporádica y asociado a embriaguez (*dry countries*), en contraste con el consumo más regular de los países europeos de la franja mediterránea (*wet countries*) (Bloomfield *et al.*, 2003).

Sin embargo, aunque los países del norte de Europa muestren una mayor prevalencia de BD que los del sur, diversos estudios han evidenciado el notable cambio de hábitos de consumo producido entre jóvenes de esta área. Así, en países como Francia, Italia, Portugal o España se constata un aumento del consumo de alcohol intermitente,

normalmente concentrado en los fines de semana, preferencia por las bebidas de alta graduación, más rapidez al beber, tendencia a la igualación de consumo entre sexos y baja percepción del riesgo (Bloomfield *et al.*, 2003; Com-Ruelle, Dourgnon, Jusot, Latil y Lengagre, 2006; D'Alessio, Baiocco y Laghi, 2006; DGPNSD, 2004, 2007, 2009).

En Estados Unidos, los resultados de la última encuesta nacional sobre uso de drogas y salud de 2009 presentados por el *Substance Abuse and Mental Health Services Administration* (SAMHSA, 2010) han mostrado mayor prevalencia del BD en jóvenes de entre 18 y 25 años con una reducción paulatina a partir de estas edades, lo que algunos autores han asociado con el aumento de responsabilidades que se adquieren con la edad (Ham y Hope, 2003). Concretamente, los datos obtenidos muestran que el 23,7% de las personas mayores de 12 años presentan un patrón BD, entendido como el consumo de 5 ó más UBEs en la misma ocasión al menos una vez en el último mes. Estos resultados varían significativamente en función de la edad. Así, el porcentaje entre jóvenes de 18 a 25 años asciende al 41,7%, mientras que en edades superiores el porcentaje desciende significativamente: de 26 a 35 años se observa un 36,3% de prevalencia del patrón BD, de 35 en adelante un 19,2% y en mayores de 65 tan sólo un 9,8%. En cuanto al sexo, aunque en los últimos informes se viene observando una equiparación entre los dos sexos, este patrón aún sigue siendo superior en hombres que en mujeres. Así, el 20,5% de los varones entre 12 y 20 años presentan un patrón BD, mientras que tan sólo el 15,5% de las mujeres en esta franja de edad presentan este tipo de consumo. Además, un dato especialmente interesante de este trabajo es que los estudiantes universitarios de 18 a 22 años presentan mayor prevalencia de BD (43,5%) que los entrevistados que no son estudiantes (37,8%), y los porcentajes de prevalencia entre estudiantes universitarios sí son similares entre los dos sexos (SAMHSA, 2010). Estos datos concuerdan con los obtenidos por el *Harvard Scholl of Public Health College Alcohol Survery* en sus últimos informes, en los que se indica que en torno al 40% de los estudiantes de las universidades norteamericanas presentan un patrón BD (Wechsler *et al.*, 2002).

En Europa, los datos del último informe del Eurobarómetro sobre las actitudes de los ciudadanos europeos con respecto al alcohol han mostrado que el 43% de la población presenta un patrón BD al menos una vez al mes, con un ligero incremento en la prevalencia en relación con años anteriores. Además, el porcentaje de frecuencia de BD (5 ó más UBEs al menos una vez al mes) es mayor en los grupos de edad más jóvenes -entre 15 y 24 años- y en los estudiantes (con una prevalencia en ambos grupos en torno al 50%) que en el resto

de grupos de edad y ocupación. Además, en cuanto a las diferencias de sexo, los hombres son más propensos a practicar BD al menos una vez al mes (52%) que las mujeres (32%). Con respecto a los distintos países europeos, la prevalencia de frecuencia de BD es más alta en Irlanda (44%), aunque también es muy alta en Rumanía (39%), Alemania y Austria (ambos 36%) y Reino Unido, España y Grecia (todos 34%) (Eurobarometer, 2010).

Desde hace más de una década, en Europa existe un proyecto común entre la gran mayoría de los países para obtener datos epidemiológicos y sociales del consumo de tabaco, alcohol y drogas ilegales entre los jóvenes estudiantes europeos (de 15 y 16 años) de una forma estandarizada, con el objeto de poder manejar datos homogéneos a nivel europeo. Este proyecto común se denomina *The European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs* (ESPAD), dispone de su propio cuestionario estandarizado y se aplica a nivel nacional cada cuatro años. A pesar de no estar adscrito al proyecto, en el último informe de 2007 también se incluyeron datos de España provenientes del Ministerios de Sanidad. Los datos de este último informe del ESPAD se obtuvieron de una muestra de más de 100.000 jóvenes de 15-16 años de 35 países distintos, y han permitido constatar que la prevalencia del consumo intensivo de alcohol (5 ó más UBEs en una única sesión, en un día de consumo, en los últimos 30 días, denominado en el informe *heavy episodic drinking*) entre estudiantes con edades comprendidas entre los 15 y 16 años se sitúa en torno al 43%, con mayor prevalencia en varones (47%) que en mujeres (39%) y con gran variabilidad entre países. Al contrario que en informes anteriores, las prevalencias más altas de BD en esta población corresponden a la Isla de Man, Dinamarca, Malta y Portugal (56-61%) y los índices más bajos corresponden a países como Islandia, España, Rusia y Rumanía (22-33%). Por último, cabe señalar que el aumento más pronunciado entre los años 2003 y 2007 se encuentra en Portugal, donde la proporción de estudiantes que informaron un consumo intensivo esporádico durante los últimos 30 días pasó de un 25 a un 56%. Otros países con grandes incrementos de prevalencia son Polonia, Francia, Croacia y Bulgaria (Hibell *et al.*, 2009).

En España, la última Encuesta Domiciliaria sobre Alcohol y Drogas en España (EDADES 2009/2010), realizada por el Observatorio Español sobre Drogas (OED) perteneciente a la DGPNSD y de la que todavía sólo el conoce el informe preliminar, ha informado en sus conclusiones que aumenta el consumo intensivo de alcohol. Después de entrevistar a más de 20.000 personas residentes en España de entre 15 y 64 años durante 2009 y parte de 2010, se ha constatado que el alcohol sigue siendo la droga más

consumida, con niveles relativamente estables con respecto a años anteriores, aunque se observa un ligero repunte con respecto a 2007. El consumo se concentra principalmente en fines de semana y la bebida más consumida es la cerveza. En cuanto a la prevalencia del consumo intensivo de alcohol (definido como ingesta de 5 ó más UBEs para los hombres y 4 ó más para las mujeres en la misma ocasión en el plazo de un par de horas en los últimos 30 días), también ha aumentado en relación con años anteriores y el 14,9% de la población de 15 a 64 años practicó este tipo de consumo, de ellos la mayor parte eran hombres (el 70%). El grupo de edad que presentó una mayor prevalencia es el de 15 a 34 años, con una prevalencia en torno al 30% en los hombres y al 15% en las mujeres de esta franja de edad (OED, 2010), si bien estos valores se incrementan notablemente entre estudiantes de secundaria y universitarios (Cortés, Espejo, Martín y Gómez, 2010).

Además, como muestra la última Encuesta Estatal sobre Uso de Drogas en Enseñanzas Secundarias (ESTUDES) también realizada por el OED, que ha entrevistado a más de 30.000 estudiantes de entre 14 y 18 años durante el 2008, la prevalencia del consumo intensivo y borracheras es alarmante entre estudiantes de secundaria. La proporción de consumidores actuales de alcohol en esta población (alguna vez en los últimos 30 días) está estabilizada con respecto a 2006 (58%) y ha experimentado un importante descenso desde 1994 (75,1%). Sin embargo, la prevalencia de borracheras (29,1%), ha vuelto a situarse en cifras parecidas o superiores a las de 2004 (28%), tras el descenso experimentado en 2006 (25,6%), lo que confirma la tendencia ascendente observada desde 1994. Por lo tanto, aunque se mantiene estable la extensión del consumo de alcohol, parece que aumenta la tendencia a beber de forma más intensiva. Así, como muestra la encuesta de 2008, un 56,2% de los estudiantes de 14-18 años se había emborrachado alguna vez en la vida y el 29,1% lo había hecho en el último mes (29,4% varones, 28,7% mujeres). Por otra parte, un 41,4% de los estudiantes que habían consumido bebidas alcohólicas en los últimos 30 días (44,7% varones y 38,3% mujeres), había practicado el consumo intensivo (5 ó más vasos/cañas o copas de bebidas alcohólicas en la misma ocasión o en un intervalo aproximado de 2 horas) algún día en ese período, y el 15,2% lo había hecho más de 4 días el último mes (OED, 2009).

En Galicia, el último informe epidemiológico de la Consellería de Sanidade de la Xunta de Galicia ha constatado que en 2008 el consumo de alcohol en los últimos 30 días tenía una prevalencia general entre la población gallega de 12 a 64 años del 60,3%, mayor en el grupo de entre 19 y 24 años (70,4%) y entre los hombres que entre las mujeres (72,6

y 48,1% respectivamente). En cuanto a la participación en el “botellón” y al consumo intensivo de alcohol, los valores son similares a los de 2006. El 33,4% de la población gallega entre 12 y 29 años manifestó haber participado en algún botellón en los últimos 6 meses y el 8,2% lo hace todas o casi todas las semanas, siendo más frecuente en hombres (39,7% alguna vez en los últimos seis meses y 11,6% todas o casi todas las semanas) que entre mujeres (26,8% alguna vez en los últimos seis meses y 4,7% todas o casi todas las semanas). En cuanto a la prevalencia de este tipo de consumo según la edad, es en los adolescentes entre 16 y 19 años donde más se apreció esta práctica: el 54,9% manifestó haber participado en algún botellón en los últimos 6 meses y el 15,6% todas o casi todas las semanas, superando casi el doble de la tasa general, y con mayor prevalencia en hombres (22,6%) que en mujeres (6,5%). En edades posteriores la prevalencia desciende ligera y progresivamente (Consellería de Sanidade de la Xunta de Galicia, 2009a,b).

Por último, en el estudio longitudinal llevado a cabo por nuestro grupo de investigación, con una muestra de 2.700 estudiantes universitarios entre 18 y 19 años de primer curso de la Universidad de Santiago de Compostela, se ha observado que alrededor de un tercio de ellos (35,8% de los varones y el 37,8% de las mujeres) pueden ser considerados consumidores de riesgo (puntuación en el AUDIT mayor que 5 en hombres y mayor que 4 en mujeres) y el 12,2% presentan consumo intensivo de alcohol (consumo de 6 ó más bebidas en una ocasión al menos una vez a la semana), con mayor prevalencia en hombres que en mujeres (22,9 y 8,2% respectivamente) (Caamaño-Isorna, *et al.*, 2008). En el seguimiento a dos años, la tasa de consumidores intensivos de esta muestra disminuye hasta el 16% en los varones y el 6,4% en las mujeres (Mota *et al.*, 2010), una trayectoria consistente con la informada por la mayoría de los estudios epidemiológicos y la literatura al respecto (Jackson, Sher, Cooper y Wood, 2002; Windle, Mun y Windle, 2005). De hecho, distintos estudios han informado de una mayor prevalencia del consumo intensivo de alcohol en jóvenes entre 17 y 20-21 años (CORE, 2009; Eaton *et al.*, 2006; Johnston, O'Malley, Bachman y Schulenberg, 2007; SAMHSA, 2010), siendo más común entre los estudiantes de primer año de carrera (CORE, 2005). A partir de los 20-21 años se evidencia una reducción paulatina de este patrón de consumo a niveles de consumo más moderado, lo que algunos autores han asociado con el aumento de responsabilidades que se adquieren con la edad (*maturing out* o *developmentally limited alcoholism*) (Ham y Hope, 2003).

En definitiva, a pesar de la variabilidad existente entre los estudios epidemiológicos al respecto de las tasas de prevalencia del BD, seguramente debidas a la utilización de diferentes definiciones operativas de BD y las diferencias socioculturales entre países, estos estudios muestran una clara presencia de un patrón de consumo intensivo de alcohol o BD entre adolescentes y jóvenes universitarios en España y en el resto de países occidentales.

Esta generalización del consumo intensivo de alcohol en España (DGPNSD, 2004, 2007, 2009; OED, 2009, 2010; Consellería de Sanidade de la Xunta de Galicia, 2009a,b), así como en el resto de países occidentales (CORE, 2009; Eurobarometer, 2010, Hibell *et al.*, 2009, SAMHSA, 2010; Wechsler, 2002) entre los adolescentes y estudiantes universitarios de primeros cursos, justifica el estudio de las posibles consecuencias neurocognitivas de este patrón de consumo en la población universitaria de nuestro entorno.

2. Desarrollo del cerebro durante la adolescencia

La adolescencia es un período crítico del desarrollo caracterizado por un amplio rango de cambios comportamentales, emocionales y orgánicos que constituyen la transición entre la niñez y la edad adulta. Esta etapa de la vida se caracteriza por la búsqueda de nuevas experiencias, mayor asunción de riesgos, mayor interacción con los iguales o búsqueda de aceptación social, características que en su mayor parte se suelen relacionar con el consumo de alcohol u otras drogas. Por ello, no es de extrañar que la adolescencia sea una etapa de inicio en el consumo de sustancias psicoactivas.

A nivel cerebral, la adolescencia es un período de neuromaduración que se extiende hasta los 20-22 años, en el que se generan importantes cambios, principalmente en el córtex prefrontal, estructuras del sistema límbico y regiones de proyección dopaminérgica, y se desarrollan las habilidades cognitivas superiores. Además, también se producen rápidos cambios en la neurotransmisión y la plasticidad neuronal que ayudan a conformar el cerebro adulto. Todos estos cambios neuromadurativos podrían conllevar una vulnerabilidad específica del cerebro adolescente ante los efectos neurotóxicos del alcohol.

2.1. Cambios en los sistemas de neurotransmisión

Durante la adolescencia se producen importantes cambios en los principales sistemas de neurotransmisión que contribuyen a la formación del cerebro adulto. Como se concreta a continuación, en este período del ciclo vital se producen incrementos en la densidad de los receptores de diversos neurotransmisores que en buena parte de los casos descenderán posteriormente para estabilizarse en los valores adultos.

Sistema gabaérgico

Estudios con animales han mostrado que la densidad de los receptores GABA A se incrementa en diversas estructuras cerebrales durante la adolescencia temprana, siendo

especialmente significativo el aumento en el córtex prefrontal y en el hipocampo (para una revisión véase Crews *et al.*, 2007).

El incremento de la actividad de los receptores GABA A en esta franja de edad se ha relacionado con la reducida sensibilidad que presentan los adolescentes a los efectos sedativos del alcohol y la incoordinación motora. Además, contribuye al desarrollo de la tolerancia y dependencia al alcohol (Hiller-Sturmhöfel y Swartzwelder, 2005; White y Swartzwelder, 2005).

Sistema glutamatérgico

Diversos estudios con modelos animales han destacado que durante la adolescencia se produce un incremento significativo de los receptores NMDA, que alcanzan una densidad entre un 45% y un 80% mayor que en la edad adulta (Guilarte y McGlothan, 1998; Saransaari y Oja, 1995), y una marcada pérdida de sinapsis de inputs glutamatérgicos en el córtex prefrontal (Huttenlocher, 1984; Zecevic, Bourgeois y Rakic, 1989).

Asimismo, se ha puesto de manifiesto que durante la ingesta aguda de alcohol las ratas adolescentes muestran mayor inhibición de la actividad del glutamato (y más concretamente de sus receptores NMDA) en el hipocampo que la que se aprecia en ratas adultas (Li, Wilson y Swartzwelder, 2002; Swartzwelder, Wilson y Tayyeb, 1995a). Este aspecto es crítico para comprender la especial vulnerabilidad que presenta el cerebro adolescente a los efectos neurotóxicos del alcohol en el hipocampo.

Sistema dopaminérgico

La dopamina es un neurotransmisor que puede tener tanto efectos excitatorios como inhibitorios y que, como los dos anteriores, sufre una importante reorganización durante la adolescencia. Así, estudios con animales muestran que durante esta etapa se evidencia un incremento de la densidad de receptores dopaminérgicos (concretamente D1, D2 y D4) en el córtex prefrontal, cuerpo estriado y núcleo accumbens, que se reduce y se estabiliza en la edad adulta (Crews *et al.*, 2007; Spear, 2002).

Este neurotransmisor está implicado en las sensaciones de euforia y recompensa, lo que ha llevado a plantear que el comportamiento eufórico característico de los adolescentes podría estar mediado por los altos niveles de dopamina en su cerebro. Además, la actividad del núcleo accumbens se relaciona con el incremento de la

impulsividad y los comportamientos de riesgo característicos de este período de la vida (Casey, Jones y Hare, 2008; Chambers, Taylor y Potenza, 2003), e influye en la forma en que los individuos perciben los efectos del consumo de alcohol y/u otras drogas (Galvan, Hare, Voss, Glover y Casey, 2007; Hiller-Sturmhöfel y Swartzwelder, 2005; Spear, 2002, 2007).

Sistema serotoninérgico

Diversos estudios, realizados tanto con ratas como con humanos, han mostrado que las neuronas serotoninérgicas se generan prenatalmente y que los mayores niveles de serotonina en el cerebro se dan durante la niñez. En cambio, durante la adolescencia se produce una baja actividad serotoninérgica que podría contribuir a la hipersensibilidad a los estresores o al incremento de la ansiedad características de esta etapa. Durante la edad adulta, los niveles de serotonina se incrementan de nuevo (para una revisión véase Crews *et al.*, 2007).

En suma, durante la adolescencia se produce una importante remodelación de los sistemas de neurotransmisión, que afecta de forma especialmente significativa en el córtex prefrontal y los circuitos mesolímbicos. Estos cambios parecen contribuir a los comportamientos característicos de los adolescentes y ser diana especial para la acción del alcohol.

2.2. Cambios anatómicos

De las técnicas de neuroimagen disponibles en la actualidad, la imagen por resonancia magnética estructural (IRM) es la que ha permitido describir de forma más precisa los procesos globales y regionales que ocurren durante el desarrollo del cerebro normal (Kennedy, Haselgrove y McInerney, 2003).

La cantidad de sustancia blanca cerebral incrementa de forma gradual durante la niñez y la adolescencia y sigue un curso postero-anterior, en el que el córtex prefrontal es el último en completar su total maduración (Blakemore y Choudhury, 2006), con un desarrollo más lento en las mujeres que en los varones (De Bellis *et al.*, 2001). Este incremento de volumen se debe a la mielinización axonal y conlleva la aceleración del flujo de información por los axones que posibilitará el aumento de la velocidad de procesamiento de la información que se produce con la edad (Giedd, 2004; Paus, 2005).

A diferencia de la sustancia blanca, que presenta un incremento gradual en su volumen con la edad, los cambios en el volumen de la sustancia gris no siguen un curso únicamente progresivo y son regionalmente específicos, con un patrón en forma de U invertida (para una revisión véase Thompson *et al.*, 2005). Durante la niñez se produce un incremento en el volumen de la sustancia gris (alcanzando un pico máximo en la pubertad), seguido de un decremento en la adolescencia, que es más acusado en los hombres que en las mujeres (De Bellis *et al.*, 2001; Giedd *et al.*, 1999). Aunque no se conocen con exactitud los mecanismos que subyacen al aumento y posterior decremento de la sustancia gris, se ha propuesto que el incremento inicial podría deberse a un proceso de proliferación sináptica (sinaptogénesis), durante el que se consigna una sobreproducción de sinapsis cerebrales que excede significativamente los niveles adultos. La posterior reducción de volumen de la sustancia gris se ha asociado a la eliminación o poda sináptica, que implica un refinamiento de las conexiones, al eliminar las que resultan innecesarias (Giedd, 2004). Estos cambios, se producen tanto a nivel cortical como subcortical y correlacionan con la mejoría en la eficiencia cognitiva que se produce con la edad (Casey, Galvan y Hare, 2005; Thompson *et al.*, 2005; Toga, Thompson y Sowell, 2006).

El córtex prefrontal dorsolateral y el córtex parietal son las regiones que presentan una significativa reducción del volumen de sustancia gris entre la niñez y la adolescencia, mientras que es el córtex prefrontal el que presenta el decremento más pronunciado entre la adolescencia y el comienzo de la edad adulta (en torno a los 20-22 años) (Sowell, Thompson, Tessner y Toga, 2001). Además, como se ha podido comprobar en un estudio longitudinal de Gogtay *et al.* (2004), la pérdida de sustancia gris de los lóbulos cerebrales que se va produciendo a lo largo de la niñez y la adolescencia, al igual que el desarrollo de la sustancia blanca, sigue un curso postero-anterior. Así, en los últimos años de la adolescencia, 18-22 años, se observa la reducción de sustancia gris en el córtex temporal y en el prefrontal, asociados con funciones jerárquicamente superiores, como la integración de información sensorial, el razonamiento y las funciones ejecutivas. Por lo tanto, las regiones filogenéticamente más recientes son también las últimas en desarrollarse ontogenéticamente.

En definitiva, mientras que la sustancia blanca cerebral experimenta durante la infancia y la adolescencia un incremento gradual, la sustancia gris presenta un desarrollo en forma de U invertida y regionalmente específico, siendo el córtex prefrontal y las

regiones temporomediales como el hipocampo las que muestran un desarrollo más marcado durante la adolescencia.

2.3. Cambios cognitivos

Como se ha descrito en el apartado anterior, los estudios realizados con IRM han puesto de manifiesto el desarrollo regionalmente específico que presenta el cerebro durante la adolescencia y que finaliza con la maduración del córtex prefrontal en torno a los 20-22 años. Este desarrollo relativamente tardío de la corteza prefrontal tiene una especial relevancia debido a que esta región cerebral se asocia con las funciones cognitivas más complejas, incluyendo la capacidad de razonamiento abstracto, la planificación, la memoria de trabajo, la elaboración de estrategias eficaces o la inhibición de respuestas; es decir, las denominadas funciones ejecutivas (Verdejo-García y Bechara, 2010).

Por lo tanto, durante la adolescencia se produce una importante maduración de las funciones cognitivas que ocurre en paralelo con el desarrollo estructural del cerebro. En líneas generales, se puede afirmar que la disminución del volumen de sustancia gris, que se produce después de la pubertad, y el incremento gradual de la sustancia blanca se asocian a una mayor eficiencia cognitiva de las funciones más complejas (para una revisión véase Yurgelun-Todd, 2007).

Mediante la administración de distintas pruebas neuropsicológicas, se ha puesto de manifiesto que durante la adolescencia mejoran la capacidad de planificar una acción (Luciana y Nelson, 2002; Welsh, Pennington y Groisser, 1991) y de elaborar estrategias eficaces (Salatas-Waters, 1982; Suzuki-Slakter, 1988), la memoria de trabajo (Conklin, Luciana, Hooper y Yarger, 2007; Klingberg, 2006; Luciana, Conklin, Hooper y Yarger, 2005; Luciana y Nelson, 2002; Luna, Graver, Urban, Lazar y Sweeney, 2004) o el control inhibitorio (Luna *et al.*, 2004; Rubia *et al.*, 2000). De todas ellas es la memoria de trabajo visoespacial la que presenta un desarrollo más tardío (Kwon, Reiss y Menon, 2002; Luna *et al.*, 2004).

Además, durante esta etapa se observan importantes mejorías en la velocidad de procesamiento de la información (Luna *et al.*, 2004; McGivern, Andersen, Byrd, Mutter y Reilly, 2002), la atención (Casey, Giedd y Thomas, 2000) o la memoria a largo plazo (Casey *et al.*, 2000; Sowell *et al.*, 2001; Yurgelun-Todd, Killgore y Cintron, 2003).

La mejora del procesamiento cognitivo se refleja también en los registros de actividad eléctrica cerebral mediante potenciales evocados (PEs) y especialmente en los

cambios en el componente P300 durante la adolescencia (Gray, Ambady, Lowenthal y Deldin, 2004). El estudio de este componente a lo largo del desarrollo muestra una disminución de la latencia (Johnstone, Barry, Anderson y Coyle, 1996; Pearce, Crowell, Tokioka y Pacheco, 1989), y un aumento de la amplitud en la modalidad auditiva (Bauer y Hesselbrock, 2003; Hill *et al.*, 1999; Polich, Ladish y Burns, 1990) y un decremento en la modalidad visual (Batty y Taylor, 2002; Bauer y Hesselbrock, 1999; Katsanis, Iacono y McGue, 1996; Stige, Fjell, Smith, Lindgren y Walhovd, 2007) durante la adolescencia y adultez temprana. Aunque los mecanismos subyacentes de los cambios observados en P300 durante la adolescencia no son conocidos completamente, parece probable que impliquen una sutil puesta a punto de las redes neurales relacionadas con este componente (principalmente ligadas a procesos de atención, memoria de trabajo y procesos inhibitorios), tanto por procesos de poda selectiva como por progresos en la mielinización de la corteza frontal propios de la adolescencia y adultez temprana.

En definitiva, durante la adolescencia se produce un importante desarrollo de funciones cognitivas superiores, especialmente de carácter ejecutivo. Este desarrollo ocurre en concomitancia con la remodelación de redes neurales y la especialización de regiones corticales (en especial la corteza prefrontal), favorecidos por los cambios neuroquímicos y neuroeléctricos atribuidos a este período.

3. Alcohol y cerebro

Teniendo en cuenta que, tal y como se acaba de exponer en el capítulo anterior, la adolescencia es un período de la vida en el cual se produce una importante reestructuración cerebral y que estudios con modelos animales sugieren una especial vulnerabilidad del cerebro adolescente, aún en desarrollo, a los efectos neurotóxicos del alcohol (para una revisión véase Crews *et al.*, 2007; Guerri y Pascual, 2010; Matthews, 2010), es lógico esperar que adolescentes y jóvenes con trastornos por uso de alcohol presenten alteraciones neurocognitivas específicas o de mayor calibre que los adultos.

En este capítulo se revisarán, en primer lugar, los mecanismos de acción del alcohol en el cerebro, es decir, los principales efectos de esta sustancia sobre los sistemas de neurotransmisión y factores de crecimiento nervioso. Posteriormente, se revisarán las investigaciones con modelos animales que han evaluado los efectos del alcohol sobre la estructura y funcionamiento del cerebro adolescente, con especial mención a los efectos del patrón BD.

3.1. Efectos del alcohol sobre los sistemas de neurotransmisión y factores de crecimiento

Es sabido que el etanol y sus metabolitos interactúan sobre diferentes sistemas de neurotransmisión. Aunque su influencia sobre estos sistemas sea compleja y no siempre bien conocida, no se puede considerar inespecífica; así existe consenso en aceptar que buena parte de las acciones del etanol se deben a su interacción con dos receptores: el receptor GABA A (también denominado complejo receptor GABA A-ionóforo Cl-) y el receptor NMDA (N-metil-D-aspartato) del glutamato. Además, el alcohol también interviene de manera significativa en otros sistemas de neurotransmisión, como los de la dopamina y la serotonina, y sobre factores de crecimiento nervioso, alterando su función (Nutt, 1999).

3.1.1. Sistema gabaérgico

El ácido gamma aminobutírico (GABA) es el principal neurotransmisor inhibitor en el cerebro y está ampliamente distribuido en el cerebro, cerebelo y tronco cerebral. El alcohol actúa esencialmente a través de uno de sus receptores, el receptor GABA A.

La ingesta aguda de alcohol potencia la acción inhibitoria del GABA. De hecho, los receptores GABA A de las células de Purkinje del cerebelo, encargadas de la posición corporal en el espacio y de la coordinación motora, son muy sensibles a los efectos de esta sustancia. La inhibición, por la potenciación que el etanol ejerce sobre este neurotransmisor, induce los síntomas cerebelosos de intoxicación alcohólica, como el aumento del balanceo corporal y la descoordinación motora (para una revisión véase Izquierdo, 2002).

Sin embargo, durante el consumo crónico se producen en el cerebro cambios para compensar ese aumento de la acción inhibitoria del GABA, que consisten en una reducción del número de receptores GABA A, sobre todo en el hipocampo y en el área tegmental ventral (Charlton *et al.*, 1997). Estos cambios que se dan sobre la neurotransmisión con el consumo crónico de alcohol son parte de las modificaciones estructurales del cerebro que llevan a la tolerancia y dependencia del alcohol (Devaud, 2001; Nevo y Hamon, 1995).

Cuando se comienza un proceso de abstinencia y se retira el alcohol después de un consumo crónico, su acción potenciadora sobre el neurotransmisor desaparece, con lo que el cerebro, en el que se había reducido el número de receptores GABA A, no tiene suficientes para compensar la acción de los neurotransmisores excitatorios. Como resultado, el cerebro de los alcohólicos crónicos en abstinencia sufre un exceso de señales nerviosas excitatorias, fenómeno conocido como hiperexcitabilidad cerebral, el cual puede contribuir a las manifestaciones físicas y psicológicas propias del síndrome de abstinencia (para una revisión véase Wong, Miani, Rousset y Brasic, 2003).

3.1.2. Sistema glutamatérgico

El glutamato es el principal neurotransmisor excitador en el SNC, juega un importante papel en los procesos de aprendizaje y memoria (Crews *et al.*, 2007) y ejerce su acción a través de receptores N-metil D-aspartato (NMDA), el kainato y el ácido aminopropiónico (AMPA). La unión del glutamato al receptor NMDA promueve la entrada de calcio en la célula y la activación de estos receptores es responsable de la potenciación a largo plazo

(PLP) que se da en las neuronas hipocampales y que contribuye a la formación de nuevos aprendizajes y consolidación de memorias.

La administración aguda de etanol bloquea los receptores NMDA, inhibiendo la entrada de iones de calcio; este bloqueo puede a su vez contribuir a inhibir la liberación de otros neurotransmisores excitatorios como dopamina o noradrenalina. Además, se ha podido comprobar que existe una variabilidad de respuesta de los receptores NMDA al efecto del alcohol en el cerebro según la zona: hay una marcada inhibición en hipocampo y colículo inferior que no existe apenas en el septum lateral (Guerra, 2000).

La relevancia de los receptores NMDA en la formación de la memoria indica que su bloqueo por el etanol puede tener una implicación directa en los problemas de memoria asociados al consumo de alcohol y en los llamados *blackouts* (Guerra, 2000). De hecho, se ha comprobado que la exposición prenatal, la intoxicación aguda o el consumo crónico de alcohol pueden dificultar la habilidad para aprender y retener nueva información (Nevo y Hamon, 1995). Sin embargo, el consumo crónico provoca que, para compensar la acción inhibitoria del alcohol, se incremente el número de receptores NMDA, sobre todo en el hipocampo, área perteneciente al sistema límbico y que es crucial para la formación de la memoria.

Durante la retirada del alcohol, estos receptores, que se habían adaptado a la presencia crónica del etanol, pueden volverse demasiado activos. Esta sobreactividad provoca la excesiva entrada de calcio en las neuronas, que se ha relacionado con síntomas severos de la abstinencia como los temblores, convulsiones, alucinaciones o delirium tremens (para una revisión véase Oscar-Berman y Marinkovic, 2003), y que puede llegar a provocar la muerte neuronal.

3.1.3. Sistema dopaminérgico

A diferencia del efecto inhibitorio sobre la actividad excitatoria del glutamato, la ingesta aguda de alcohol facilita los efectos excitatorios de la dopamina. Consecuentemente, la abstinencia y la retirada del consumo implican una reducción de sus efectos excitatorios y reforzantes (Nevo y Hamon, 1995).

Es sabido que la dopamina está involucrada en el refuerzo y en la experiencia subjetiva de recompensa y, por consiguiente, en los procesos adictivos. Anatómicamente, un componente clave del sistema de recompensa es el área tegmental ventral (ATV), que dirige sus proyecciones al núcleo accumbens, de donde llegan a regiones frontales

superiores. Este circuito es conocido como el sistema mesolímbico de la dopamina. El alcohol (al igual que otras drogas) puede provocar la liberación de dopamina en este sistema de recompensa (concretamente en el núcleo accumbens) y reforzar la experiencia subjetiva de placer asociada al consumo, lo cual podría estar detrás de los procesos adictivos. Sin embargo, en la dependencia alcohólica es necesario considerar la participación de interacciones más sutiles y también de otros sistemas de neurotransmisión. Así, la interacción del acetaldehído con la dopamina provoca la síntesis de sustancias con alto poder adictivo como las tetra isoquinolinas. Por otra parte, las neuronas gabaérgicas actúan sobre las neuronas dopaminérgicas del ATV modulando el refuerzo, y las neuronas encefalinérgicas (activadas por las neuronas serotoninérgicas) actúan sobre los receptores opioides situados en las mismas neuronas dopaminérgicas, contribuyendo al efecto reforzante del alcohol (Matsuzawa, Suzuki, Misawa y Nagase, 1999).

Si bien, la ingesta aguda de alcohol incrementa la liberación de dopamina en el ATV, en el hipotálamo y en el núcleo accumbens (v.g. Pivovarchik, 2004), el consumo crónico se ha asociado con déficit en la actividad dopaminérgica mesoestriada en ratas (Diana, Pistis, Muntoni y Gessa, 1996), así como con bajos niveles de dopamina y sus metabolitos en pacientes alcohólicos (Fulton *et al.*, 1995). Este decremento en la función dopaminérgica provoca cambios compensatorios en los receptores de este neurotransmisor, principalmente en D₂, tales como hipersensibilidad e incremento de densidad (Rommelspacher, Reader, Kaulen y Brüning, 1992), que podrían formar parte de la base psicobiológica en la que se sustentan los procesos de abuso y dependencia del alcohol (para una revisión véase Robinson y Berridge, 1993).

3.1.4. Otros sistemas de neurotransmisión

En cuanto a la acción del alcohol sobre otros neurotransmisores, mencionar tres: la serotonina, la acetilcolina y la norepinefrina.

La serotonina también está involucrada en el sistema cerebral de recompensa y parece desempeñar un importante papel en el abuso del alcohol. Así, diversos estudios han demostrado que la ingesta aguda de alcohol aumenta su liberación, facilitando su efecto excitatorio (Nevo y Hamon, 1995). Sin embargo, un estudio de Berggren, Eriksson, Fahlke y Balldin (2002) ha comprobado que el consumo crónico de alcohol provoca una reducción en la neurotransmisión serotoninérgica central, disminuyendo su acción excitatoria,

posiblemente debido al efecto neurotóxico a largo plazo del alcohol sobre las neuronas serotoninérgicas.

La acetilcolina es un neurotransmisor que, entre otras funciones, interviene en la memoria. El consumo crónico de alcohol reduce el número de neuronas que contienen acetilcolina (principalmente de la región septohipocampal), lo cual se ha asociado con los déficits de memoria que normalmente se dan en alcohólicos crónicos. En relación con la norepinefrina, se sabe que la ingesta aguda de alcohol incrementa sus efectos excitatorios (Nevo y Hamon, 1995).

Resultados recientes sugieren que el consumo de alcohol a largo plazo también podría modificar la actividad de los componentes del sistema cannabinoide endógeno, el cual está implicado en numerosas funciones como el control de emociones, la recompensa, la memoria, el aprendizaje, el desarrollo neural y los procesos inmunológicos. Concretamente, se ha comprobado que el alcohol aumenta la síntesis y liberación de los dos ligandos endógenos (AEA y 2-AG) de este sistema, lo cual provocaría una reducción del número y la funcionalidad de los receptores cannabinoides CB1. Esta alteración en el sistema cannabinoide, presumiblemente, juega un importante papel en el desarrollo de la tolerancia al alcohol (para una revisión véase Hungund y Basavarajappa, 2000).

3.1.5. Factores de crecimiento nervioso

El factor neurotrófico cerebral (Brain Development Neural Factor, BDNF), perteneciente a la familia de factores de crecimiento nervioso (Neural Growth Factors, NGF), es un importante mediador de supervivencia neuronal y se ha comprobado que juega un papel importante en la liberación de neurotransmisores, en la plasticidad neuronal y en la morfología axonal y dendrítica (para una revisión véase Chao, 2003). Se sabe que el BDNF está implicado en los comportamientos adictivos y que es responsable de alguno de los cambios neuroadaptativos que se dan a nivel molecular en el circuito mesolímbico con el abuso de drogas, que contribuyen al desarrollo y mantenimiento de la adicción (Hall, Drgonova, Goeb y Uhl, 2003; Hensler, Ladenheim y Lyons, 2003).

En lo que respecta al alcohol, un estudio de McGough *et al.* (2004) ha comprobado que el consumo de grandes cantidades de alcohol provoca un incremento en los niveles de la expresión del BDNF en las neuronas del hipocampo y el área estriada dorsal; aunque, si ese consumo se mantiene en el tiempo y se hace crónico, descienden por debajo de los

niveles basales. Los autores concluyeron que el BDNF juega un papel crucial en la regulación de los cambios neuroadaptativos que se dan en el cerebro de alcohólicos crónicos y que son la base de los fenómenos de tolerancia y dependencia al alcohol.

Además, varios estudios han mostrado que el consumo crónico de alcohol provoca una reducción del NGF y del BDNF en las neuronas colinérgicas septohipocampales, que se asocia con los importantes déficits en la memoria que suelen estar presentes en alcohólicos crónicos (Baek, Heaton y Walter, 1994; Lukoyanov, Pereira, Paula-Barbosa y Cadete-Leite, 2003).

Por lo tanto, a modo de resumen, se puede indicar que está ampliamente contrastado que los mecanismos de acción del alcohol en el cerebro responden a la interacción de esta sustancia con distintos sistemas de neurotransmisión del SNC, provocando cambios neuroadaptativos, tanto estructurales como funcionales, en estos sistemas que llevan al desarrollo de tolerancia y adicción al alcohol y provocan los efectos neurocognitivos y comportamentales observados tras la ingesta, consumo crónico o abstinencia del alcohol.

3.2. Efectos del alcohol en el cerebro adolescente. Estudios con animales

Mediante modelos animales se ha podido observar que, aunque tanto los adolescentes como los adultos muestran daño cerebral inducido por grandes ingestas de alcohol, esta afectación no es análoga para ambos. Así, Crews y cols., en un estudio clave en este campo, comprobaron que en ratas adolescentes sometidas a altas dosis de alcohol se da un perfil de daño cerebral diferente del observado en ratas adultas, con afectación selectiva del neocórtex frontal. Para ello, expusieron a un consumo intensivo de alcohol (9-10 g/kg de etanol al día repartido en cuatro tomas) durante cuatro días seguidos a ratas adolescentes jóvenes (35 PND) y a ratas adultas (80-90 PND). Los animales fueron sacrificados y, por medio de métodos histológicos, se observó que los cerebros adolescentes mostraban una afectación neural diferente a los adultos. Así, si bien se observó una afectación similar en el bulbo olfatorio, en las ratas adolescentes se detectaron daños considerables en los córtex frontal de asociación, piriforme anterior y perirrinal, áreas que se corresponden con regiones de la corteza orbitofrontal y temporal que no se vieron afectadas en las ratas adultas (Crews, Braun, Hoplight, Switzer y Knapp, 2000).

Además del córtex prefrontal, el hipocampo parece ser también especialmente vulnerable al consumo de alcohol en la adolescencia. Se ha observado que el cerebro adolescente es particularmente vulnerable al bloqueo por el alcohol de los receptores NMDA del hipocampo. Es decir, que la plasticidad sináptica en el hipocampo, relacionada con la memoria, es atenuada por el alcohol en mayor medida en animales inmaduros o adolescentes que en animales maduros o adultos (Swartzewelder *et al.*, 1995a; Swartzewelder, Wilson y Tayyeb, 1995b).

Otros estudios han demostrado que las ratas adolescentes son más sensibles a la inhibición de la neurogénesis, principalmente en el córtex frontal e hipocampo, provocada por el etanol que las adultas, algo que posiblemente está relacionado con los diferentes efectos del etanol en la neurotransmisión y señalización neuronal en los individuos adolescentes comparados con los adultos (Crews, Mdzinarishvili, Kim, He y Nixon, 2006).

En este sentido, en estudios recientes se han encontrado que tras 4 días de administración de altas dosis de alcohol la neurogénesis hipocampal en ratas adolescentes decrece más de un 30%. Además, se comprobó que esta reducción se debe tanto a la inhibición de proliferación de células madre neurales como a la menor supervivencia de nuevas células (McClain, Hayes, Morris y Nixon, 2011; Morris, Eaves, Smith y Nixon, 2010). Por lo tanto, parece ser que la inhibición de la neurogénesis hipocampal producida por el alcohol en el cerebro adolescente podría estar contribuyendo a la neurodegeneración hipocampal y los déficits cognitivos de aprendizaje y memoria que se dan en adolescentes con trastornos por consumo de alcohol.

Otro estudio reciente especialmente relevante, principalmente porque ha sido realizado con primates, ha mostrado que la ingesta de grandes cantidades de alcohol de manera continuada afecta a los procesos de desarrollo neuronal que ocurren durante la adolescencia en el hipocampo. Tras 2 meses desde la interrupción de tratamiento se observó que primates adolescentes sometidos a un alto consumo de alcohol durante 11 meses, comparados con el grupo de control, presentaban un incremento de la degeneración neural en el hipocampo debida a procesos no apoptóticos y una reducción significativa de la división y migración de células hipocampales precursoras (Taffe *et al.*, 2010). Los autores argumentaron que este efecto duradero, observado dos meses después del cese de consumo de alcohol, puede ser la base de los déficits en tareas cognitivas de memoria y aprendizaje relacionados con la función hipocampal observado en alcohólicos.

A nivel neurocognitivo, se ha podido comprobar que las alteraciones producidas por el etanol en el aprendizaje y la memoria espacial son más potentes en ratas adolescentes que en ratas adultas (Markwiese, Acheson, Levin, Wilson y Swartzwelder, 1998). Además, en ratas sometidas a grandes ingestas de alcohol en la adolescencia se incrementan los efectos dañinos sobre la memoria de trabajo espacial durante la edad adulta, lo que sugiere que el daño producido por el alcohol durante la adolescencia puede persistir en la edad adulta (Silvers, Tokunaga, Mittleman y Matthews, 2003; White, Ghia, Levin y Swartzwelder, 2000).

A modo de resumen, los estudios con animales han evidenciado que el consumo de grandes cantidades de alcohol durante la adolescencia provoca importantes alteraciones en el cerebro, tanto a nivel estructural como funcional, principalmente en el córtex frontal e hipocampo, que son mayores que las observadas en animales adultos sometidos al mismo consumo de alcohol e incluso persistentes a largo plazo durante la edad adulta. Sin embargo, ¿qué ocurre cuando estas grandes ingestas de alcohol son alternadas con períodos de abstinencia de modo cíclico como ocurre en el patrón de consumo BD? ¿estos continuos períodos de intoxicación/desintoxicación provocan cambios neurofuncionales específicos o más dañinos? A estas preguntas intentaremos dar respuesta en el siguiente apartado.

3.2.1. Efectos del patrón BD en el cerebro adolescente

A pesar de la precoz propuesta realizada por Hunt para humanos (Hunt, 1993), fue la investigación con modelos animales la primera en aportar evidencias firmes de las graves consecuencias neurocognitivas, tanto estructurales como funcionales, que podría tener el patrón de consumo BD, entendido como un patrón de consumo intermitente de grandes cantidades de alcohol, en los jóvenes y adolescentes.

El criterio de BD comúnmente adoptado en modelos animales ha sido la administración intraperitoneal de 3 a 5 gr/kg de alcohol con intervalos de abstinencia de 48 horas durante 14 ó 20 días (Pascual, Blanco, Cauli, Miñarro y Guerri, 2007; Silvers *et al.*, 2003; White *et al.*, 2000) o la inhalación del vapor de 3 gr/kg de alcohol durante 10 horas, tres días seguidos a la semana durante 30 días (Schultheis, Archer, Tapert y Frank, 2008).

Con respecto a las regiones cerebrales selectivamente afectadas por el patrón de consumo BD en jóvenes y adolescentes, distintos estudios han mostrado que el hipocampo y el córtex frontal, de los que ya se ha dicho que son especialmente vulnerables a los efectos del consumo de alcohol en la adolescencia, lo son aún más al patrón BD.

En cuanto a la afectación hipocampal, los estudios de Silvers *et al.* (2006) y Tokunaga, Silvers y Matthews (2006) han mostrado que el consumo intensivo intermitente en la adolescencia (5,0 g/kg cada 48 h durante 20 días) provoca el bloqueo de la inhibición de la actividad espontánea de las células piramidales del hipocampo asociada al consumo de alcohol, en comparación con ratas no expuestas a BD en la adolescencia, que se mantiene en la edad adulta. Los autores consideran este bloqueo como una de las posibles causas de problemas mnésicos asociados a este tipo de consumo.

Además, Pascual *et al.* (2007) comprobaron que el patrón de consumo BD durante la adolescencia (3,0 g/kg durante 2 días consecutivos con intervalos de abstinencia de 48 horas, durante un total de 14 días) provoca el incremento en la liberación de los mediadores inflamatorios ciclo-oxygenase-2 (COX-2) y óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) en el hipocampo, el cerebelo y el neocórtex, así como muerte neuronal por apoptosis en estas mismas regiones cerebrales. Teniendo en cuenta que el COX-2 y el iNOS son importantes componentes en la cascada inflamatoria post-lesión observada tras la isquemia cerebral, en algunas enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson (Hunot y Hirsch, 2003) o la enfermedad de Alzheimer (Giovannini *et al.*, 2003) y también en el alcoholismo crónico (Vallés, Blanco, Pascual y Guerra, 2004), estos hallazgos resultan especialmente preocupantes.

Con respecto a la afectación frontal, se ha observado también que las ratas adolescentes son más vulnerables que las adultas al patrón BD (Pascual, Boix, Felipe y Guerri, 2009): tras someterlas a este patrón (3,0 g/kg durante 2 días consecutivos con intervalos de abstinencia de 48 horas) durante 14 días, la administración aguda de alcohol provocó una reducción mayor que en las adultas de la expresión de receptores dopaminérgicos y glutamatérgicos en el córtex prefrontal, así como cambios en la estructura del ADN en el córtex prefrontal, núcleo accumbens y cuerpo estriado. Además, observaciones conductuales indicaron que las ratas adolescentes presentaban un incremento posterior de consumo voluntario de etanol. Los autores concluyeron que el patrón BD durante la adolescencia provoca cambios en la neuroplasticidad en el sistema mesocorticolímbico y en los sistemas de neurotransmisión dopaminérgico y glutamatérgicos que podrían contribuir a la aparición de alteraciones comportamentales, relacionadas principalmente con la función del córtex prefrontal, y a una mayor vulnerabilidad a la adicción al alcohol.

Respecto al funcionamiento cognitivo, diversas investigaciones han mostrado que este tipo de patrón de consumo en ratas adolescentes provoca alteraciones en la memoria visoespacial y el aprendizaje e incrementa la susceptibilidad a padecer alteraciones en la memoria en la adultez, derivadas del consumo de alcohol.

White *et al.* (2000) sometieron a un paradigma de consumo intensivo intermitente (dosis de 5g/kg de etanol cada 48 horas) durante 20 días a un grupo de ratas adolescentes (30 PND) y a un grupo de ratas adultas (70 PND) y, veinte días después de la última dosis, cuando todos los animales eran adultos, fueron evaluados en pruebas de aprendizaje y memoria de trabajo espacial. Ambos grupos mostraban peores resultados en las dos pruebas que el grupo control, sin embargo, el que había sido expuesto a un patrón BD durante la adolescencia exhibió una peor ejecución en la prueba de memoria de trabajo espacial que los otros grupos tras la ingesta aguda de alcohol (1,5 gr/Kg).

Estudios más recientes han concluido que este patrón en la adolescencia no sólo incrementa la sensibilidad a las dificultades cognitivas asociadas a la ingesta aguda de alcohol como sugiere White *et al.* (2000), sino que ya por sí mismo este patrón se relaciona con déficits significativos de aprendizaje y memoria.

Pascual y colaboradores han constatado la presencia de problemas de aprendizaje y de memoria asociados al patrón de consumo BD en ratas adolescentes tanto a corto como a largo plazo. En este estudio se analizaron distintas funciones cognitivas y motoras en ratas expuestas a BD (3,0 g/kg durante 2 días consecutivos con intervalos de abstinencia de 48 horas, durante un total de 14 días) durante la adolescencia. Las dificultades en el aprendizaje motor (medido por el tiempo en que las ratas conseguían estar sobre un tambor rotatorio) se apreciaron durante la adolescencia (24-48 horas después del fin del tratamiento BD), pero no se mantuvieron en la primera etapa de la vida adulta (3 semanas después del fin del tratamiento BD). Sin embargo, el desempeño en una tarea de equilibrio, en una tarea de aprendizaje de discriminación condicional y en una tarea de reconocimiento de objetos mostraba un rendimiento inferior tanto en la adolescencia como en la vida adulta entre las ratas expuestas a BD durante la adolescencia (Pascual *et al.*, 2007).

En la misma línea, un estudio más reciente (Schulteis, Archer, Tapert y Frank, 2008), en el que se empleaban dosis más bajas de alcohol (3 gr/kg durante 10 horas, 3 días seguidos a la semana durante 30 días) por considerar que estas se asemejan más al patrón de consumo BD en humanos, concluyó que este patrón se relaciona con

déficits significativos de memoria de trabajo espacial: las ratas tratadas presentaban en el inicio de la vida adulta mayor olvido de localizaciones visoespaciales y menor flexibilidad cognitiva que las ratas control.

En suma, los estudios con animales expuestos a un patrón BD en la adolescencia indican que la exposición a este patrón en este periodo de la vida tiene un impacto diferencial sobre los procesos bioquímicos del complejo hipocampal, córtex prefrontal, núcleo accumbens y estriado. Además, a nivel cognitivo, se observan problemas de aprendizaje y memoria espacial (funciones cognitivas relacionadas con la actividad del hipocampo), así como déficits en memoria de trabajo y falta de flexibilidad cognitiva (funciones ejecutivas relacionadas directamente con el córtex prefrontal), alteraciones que parece que podrían persistir a largo plazo durante la edad adulta. Sin embargo, estos resultados deben ser interpretados con cautela, debido, entre otros aspectos, a la dificultad de extrapolar los resultados de estudios animales a humanos y a la gran diversidad metodológica de los trabajos publicados.

3.2.2. Hipótesis explicativas del daño cerebral inducido por el patrón BD en la adolescencia

El patrón BD implica continuos procesos de intoxicación/desintoxicación que conllevan importantes procesos adaptativos, neuroquímicos y neuroeléctricos, que pueden ocasionar una serie de cambios microestructurales y funcionales perjudiciales para el cerebro (para una revisión véase Ward, Lallemand y de Witte, 2009). Hace más de una década, Howard Becker propuso que el daño neural provocado por este patrón de consumo de alcohol podía ser debido, principalmente, a una hiperexcitabilidad neural sostenida derivada del consumo intermitente.

Los procesos compensatorios que se producen en el SNC durante los periodos de consumo (incremento de la actividad de las neuronas glutamatérgicas y descenso de actividad en las neuronas gabaérgicas) con el fin de compensar el efecto depresógeno del alcohol dan lugar a un desequilibrio en los receptores postsinápticos cuando el alcohol es eliminado durante los periodos de abstinencia que se manifiesta en una hiperexcitabilidad del SNC (efecto *kindling*, Ballenger y Post, 1978). Esta hiperexcitabilidad, que puede llegar a provocar la muerte neuronal, es responsable de la aparición de síntomas de abstinencia que van desde agitación e irritabilidad hasta temblores, convulsiones o *deliriums tremens*. Por consiguiente, los continuos y repetidos periodos de intoxicaciones

de alcohol y abstinencia que caracterizan al patrón BD podrían provocar un desequilibrio en la actividad neural que podría irse intensificando con cada episodio sucesivo de BD y culminar en un estado de hiperexcitabilidad neural persistente (para una revisión ver Becker, 1998).

En este sentido, distintos autores han demostrado que las ratas expuestas de forma intermitente al alcohol exhiben mayor hiperexcitabilidad neuronal y más efectos de retirada (temblores, irritabilidad, convulsiones, etc.) que aquellas a las que se les suministra la misma cantidad de alcohol de forma regular (Becker y Hale, 1993; Becker, Díaz-Granados y Weathersby, 1997). Además, este efecto se ha observado también en humanos con un consumo crónico y varios periodos de abstinencia, lo que, en cierto sentido, se asemeja a lo que ocurre en el patrón de consumo BD (Brown, Anton, Malcolm y Ballenger, 1988; Lechtenberg y Worner, 1991; Moak y Anton, 1996). Así, distintos estudios con población alcohólica han mostrado que a mayor número de desintoxicaciones (por lo tanto, más síndromes de abstinencia) se observa una mayor presencia de alteraciones neurocognitivas (para una revisión véase Duka *et al.*, 2004).

Más recientemente, otros autores, entre ellos Guerri y colaboradores, han propuesto que los singulares daños provocados por el patrón BD en el cerebro adolescente se derivan de mecanismos de neuroinflamación que afectan de forma preferente a las áreas en desarrollo y alteran el proceso natural de maduración que debiera tener lugar (para una revisión véase Guerri y Pascual, 2010). En apoyo de esta hipótesis se encuentran los resultados de varios estudios recientes que han comprobado que el daño neural provocado por el patrón BD se debe a mecanismos inflamatorios (Pascual *et al.*, 2007; Sripathirathan, Brown, Neafsey y Collins, 2009; Ward *et al.*, 2009).

Aunque actualmente no se conocen con precisión los mecanismos por los que el patrón BD provoca daños cerebrales específicos, en la actualidad está recibiendo más atención de la comunidad científica la hipótesis de la neuroinflamación. Sin embargo, la hipótesis de la hiperexcitabilidad no debe ser descartada. De hecho, los mecanismos propuestos por una y por otra no se excluyen mutuamente y ambos podrían estar operando en la última expresión de este fenómeno.

4. Funcionamiento neurocognitivo asociado a trastornos por consumo de alcohol en adolescentes y jóvenes adultos

Entre el 6 y el 10% de los adolescentes cumplen los criterios de trastornos por consumo de alcohol (Alcohol Use Disorders, AUD) y presentan abuso y/o dependencia de alcohol (Clark, Bukstein y Cornelius, 2002; Knight *et al.*, 2002). Además, se ha considerado que la ingesta de esta sustancia en esta etapa de la vida se relaciona con la presencia de un mayor riesgo de desarrollar dependencia en la edad adulta (Grant y Dawson, 1997) y eleva la posibilidad de mostrar alteraciones neurocognitivas (Tapert, Caldwell y Burke, 2005).

A pesar de todos estos datos y de que multitud de estudios a lo largo de las últimas décadas han evidenciado que pacientes alcohólicos adultos presentan graves alteraciones a nivel neurocognitivo, aún es relativamente escaso el número de investigaciones con humanos que hayan estudiado cómo afecta el consumo de esta sustancia al cerebro adolescente.

En los siguientes apartados analizaremos la literatura científica relativa a las consecuencias neuroestructurales y neurofuncionales, de la presencia de AUD en jóvenes y adolescentes.

4.1. Estudios de neuroimagen estructural

Pocos son los estudios que han estudiado las alteraciones morfológicas del cerebro que presentan los adolescentes y jóvenes adultos con AUD. De hecho, los publicados hasta el momento provienen solamente de 2 grupos de investigación, el de De Bellis y colaboradores en la universidad de Duke y el de Tapert y colaboradores de la universidad de San Diego, ambos en EE.UU.

El primer estudio en abordar esta temática fue realizado hace poco más de una década por el grupo de De Bellis (De Bellis *et al.*, 2000). Al comparar a un grupo de adolescentes con AUD con un grupo control (con una edad media de 17 años en ambos

grupos), hallaron que los primeros mostraban una reducción significativa, en torno al 10%, del volumen hipocampal bilateral en comparación con los controles. Además, observaron una correlación positiva entre el volumen hipocampal y la edad de inicio de abuso de alcohol, y una correlación negativa con la duración del trastorno.

En un estudio posterior de características similares, De Bellis y colaboradores comprobaron que adolescentes con AUD también mostraban una reducción significativa del volumen del córtex prefrontal y una mayor cantidad de líquido cefalorraquídeo prefrontal que adolescentes control (De Bellis *et al.*, 2005). Estas alteraciones, a diferencia de las encontradas anteriormente (De Bellis *et al.*, 2000), no correlacionaban ni con la edad de inicio ni con la duración del AUD, pero sí mostraban una correlación negativa entre el volumen de córtex prefrontal y el número máximo de bebidas alcohólicas consumidas en cada episodio de consumo.

En esta investigación también se abordó la hipótesis defendida en otros estudios de una mayor vulnerabilidad en mujeres (para una revisión véase Oscar-Berman y Marinkovic, 2007). Los resultados no mostraron diferencias significativas entre hombres y mujeres con AUD, pero sí menor volumen del cerebelo en los hombres con AUD con relación a los hombres control que no se observó al comparar mujeres con AUD con mujeres control.

Estos estudios presentan una importante limitación, al emplear una muestra con una alta comorbilidad psiquiátrica y policonsumo. Se trata de una limitación relevante porque algunos trastornos psiquiátricos, como el trastorno depresivo mayor, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, el trastorno por estrés postraumático o el abuso/dependencia de cannabis (todos ellos presentes en la muestra empleada por estos autores) se asocian por sí mismos a una reducción del volumen del hipocampo y/o del córtex prefrontal (MacMaster y Kusumakar, 2004; Matochik, Eldreth, Cadet y Bolla, 2005; Mostofsky, Cooper, Kates, Denckla y Kaufmann, 2002; Steingard *et al.*, 2002; Wignall *et al.*, 2004).

Esta limitación llevó al grupo de Tapert y colaboradores a realizar un estudio para comprobar de manera más precisa cuáles son las alteraciones que presenta esta población clínica. Para ello compararon un grupo de adolescentes con AUD sin comorbilidad psiquiátrica (a excepción de 5 sujetos que presentaban trastorno disocial por su alta relación con el abuso de sustancias) ni policonsumo y un grupo de adolescentes control (con una edad media de edad en torno a los 17 años en ambos grupos, igual que en los

estudios del grupo de De Bellis y colaboradores). A pesar de no encontrar diferencias comportamentales en las distintas tareas neuropsicológicas aplicadas, los resultados mostraron una reducción significativa del hipocampo izquierdo en el grupo AUD (Nagel, Schweinsburg, Phan y Tapert, 2005). A diferencia del estudio de De Bellis y colaboradores, no observaron correlación ni con la edad de inicio del AUD ni con la duración del trastorno, pero sí una correlación negativa entre la gravedad del trastorno de conducta que presentaban algunos de los participantes y el volumen hipocampal derecho. Estos hallazgos parecen indicar que el consumo abusivo de alcohol implicaría más una reducción del volumen hipocampal izquierdo, mientras que la reducción del volumen hipocampal derecho estaría más asociada a trastornos de conducta, tal y como se ha constatado en algún otro estudio (Kruesi, Casanova, Mannheim, Johnson-Bilder, 2004).

Posteriormente, el mismo grupo de investigación corroboró esta reducción significativa del hipocampo izquierdo asociada al abuso de alcohol en adolescentes de la misma edad, al observar una asimetría hipocampal derecha/izquierda (siendo mayor el derecho que el izquierdo) en un grupo de adolescentes con AUD sin comorbilidad psiquiátrica ni policonsumo, en comparación con un grupo de adolescentes control, que no mostraba tal asimetría. Tampoco en este caso encontraron diferencias en la ejecución de las tareas neuropsicológicas aplicadas (Medina, Schweinsburg, Cohen-Zion, Nagel y Tapert, 2007).

Otro trabajo reciente de Tapert y colaboradores se centró en el estudio del córtex prefrontal y, en contra de lo que había propuesto el grupo de De Bellis, concluyeron que adolescentes con AUD sin comorbilidad psiquiátrica o policonsumo de la misma franja de edad no presentan alteraciones en el volumen de córtex prefrontal. Sin embargo, en este trabajo sí hallaron diferencias en el volumen de esta región cerebral entre los sujetos con AUD que presentan un trastorno de conducta y el grupo control, siendo significativamente menor en los primeros. Al analizar las diferencias sexuales se observó que las mujeres con AUD presentaban un menor volumen del córtex prefrontal que las mujeres control, mientras que los hombres AUD mostraban el patrón contrario, es decir, mayor volumen que los hombres del grupo control (Medina *et al.*, 2008).

Los autores sugieren dos explicaciones a estas diferencias sexuales: o bien se deben a que las mujeres son más vulnerables a los efectos neurotóxicos de alcohol (para una revisión véase Oscar-Berman y Marinkovic, 2007), o bien el alcohol interfiere en la

neuromaduración de esta región que, al producirse más tardíamente en los hombres (Lenroot y Giedd, 2006), no se ve reflejado en la muestra de este estudio (15-17 años).

Debido a la imposibilidad de poder determinar claramente si el menor volumen del tejido cerebral es más prominente en la sustancia blanca que en la sustancia gris como ocurre en los adultos alcohólicos (Harris *et al.*, 2008; Rosenbloom, Sassoon, Fama, Sullivan, y Pfefferbaum, 2008) y las diferencias evidenciadas en el desarrollo estructural del cerebro entre hombres y mujeres (Giedd *et al.*, 1999; De Bellis *et al.*, 2001), es necesario llevar a cabo estudios longitudinales que permitan obtener información más precisa en relación con las posibles alteraciones estructurales que presentan los adolescentes con AUD.

En definitiva, los estudios con jóvenes y adolescentes con AUD realizados con neuroimagen estructural, aunque escasos y aún poco concluyentes, muestran una posible alteración en el hipocampo (de forma más característica en el hemisferio izquierdo) y el córtex prefrontal, regiones cerebrales con un marcado desarrollo en la adolescencia y adultez temprana.

En la siguiente tabla se resumen los estudios de neuroimagen estructural con jóvenes y adolescentes con AUD revisados en este apartado.

Tabla 4. Resumen de los estudios de neuroimagen estructural con adolescentes y jóvenes con abuso/dependencia del alcohol.

| Estudio | Muestra | Características grupo AUD | Técnica empleada | Conclusiones |
|--------------------------------|---|--|----------------------------------|--|
| De Bellis <i>et al.</i> , 2000 | -12 adolescentes (7 mujeres) con AUD (5 abuso, 7 dependencia) según DSM-IV. Edad: 17±2,2 años; inicio AUD: 15,9±2,4. Abstinencia: 15 días. -24 adolescentes (14 mujeres) control. Edad: 17,0±2,4 años. | Abuso/dependencia de otras drogas: sí. Comorbilidad psiquiátrica: sí. Historia familiar de alcoholismo: no. | IRM | Reducción significativa del 10% del volumen hipocampal de forma bilateral en el grupo AUD. Correlación positiva entre volumen hipocampal y edad de inicio AUD. Correlación negativa con la duración del trastorno. |
| De Bellis <i>et al.</i> , 2005 | -14 adolescentes (6 mujeres) con AUD (5 abuso, 9 dependencia) según DSM-IV. Edad: 17±2,1 años; inicio AUD: 15,6±2,4. Abstinencia: al menos 12 horas -28 adolescentes (12 mujeres) control. Edad: 16,9±2,3 años. | Abuso/dependencia de otras drogas: sí. Comorbilidad psiquiátrica: sí. Historia familiar de alcoholismo: no. | IRM | Reducción significativa del volumen del córtex prefrontal y mayor cantidad de líquido cefalorraquídeo prefrontal en el grupo AUD. Correlación negativa entre volumen del córtex prefrontal y nº máximo de bebidas alcohólicas consumidas en cada episodio de consumo. |
| Medina <i>et al.</i> , 2007 | - 16 adolescentes (33% mujeres) con AUD según DSM-IV. Edad: 16,9±0,7 años; Abstinencia: 16,6 días. -26 adolescentes (27% mujeres) con AUD y abuso de marihuana según DSM-IV, con un Edad: 17,6±0,9 años. Abstinencia: 20,2 días. -21 adolescentes (35% mujeres) control. Edad: 17,5±1,1 años. | Abuso/dependencia de otras drogas: no. Comorbilidad psiquiátrica: sólo trastorno disocial. Historia familiar de alcoholismo: sí. | IRM Pruebas neuropsicológicas | Reducción significativa del hipocampo izquierdo en el grupo AUD. No asimetría derecha-izquierda en grupo control. No diferencias comportamentales en las pruebas neuropsicológicas aplicadas. |
| Medina <i>et al.</i> , 2008 | -14 adolescentes (5 mujeres) con AUD según DSM-IV. Edad: entre 15 y 17 años. Abstinencia: entre 5 y 60 días. -17 adolescentes (7 mujeres) control. Edad: entre 15 y 17 años. | Abuso/dependencia de otras drogas: no. Comorbilidad psiquiátrica: sólo trastorno disocial. Historia familiar de alcoholismo: sí. | IRM | Reducción significativa del volumen del córtex prefrontal en adolescentes con AUD y trastorno disocial. Reducción significativa del volumen del córtex prefrontal en mujeres con AUD e incremento en hombres con AUD. |
| Nagel <i>et al.</i> , 2005 | -14 adolescentes (5 mujeres) con AUD (5 abuso, 9 dependencia) según DSM-IV. Edad: 16,7±0,7 años; inicio AUD: 2±0,8 años Abstinencia: 16,7 días. -17 adolescentes (7 mujeres) control Edad: 16,5±0,9 años | Abuso/dependencia de otras drogas: no. Comorbilidad psiquiátrica: sólo trastorno disocial. Historia familiar de alcoholismo: no. | IRM Pruebas neuropsicológicas | Reducción significativa del volumen del hipocampo izquierdo en el grupo AUD. Correlación negativa entre la gravedad del trastorno de conducta y volumen hipocampal derecho. No diferencias comportamentales en las pruebas neuropsicológicas aplicadas. |

Nota: AUD (Alcohol Use Disorders); DSM-IV (Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, cuarta edición); IRM (Imagen por Resonancia Magnética).

4.2. Estudios de neuroimagen funcional

El número de investigaciones que han estudiado las posibles diferencias funcionales (hemodinámicas o metabólicas) en el cerebro de jóvenes y adolescentes con AUD durante la realización de tareas cognitivas es también limitado.

En líneas generales, los estudios de Tapert, Brown, Baratta y Brown (2004) y de Caldwell *et al.* (2005) muestran la existencia de un patrón de activación específico en jóvenes y adolescentes con AUD en ausencia de comorbilidad psiquiátrica y abuso/dependencia de otras sustancias. Concretamente, parece que los adolescentes (tanto hombres como mujeres) con AUD entre 14 y 17 años, a pesar de mantener un rendimiento neuropsicológico similar al de los controles, presentan mayor activación parietal bilateral y menor activación en algunas áreas frontales y del cerebelo al realizar una prueba de memoria de trabajo espacial, en comparación con el grupo control.

Sin embargo, cuando realizan esta misma prueba de memoria de trabajo espacial mujeres entre 18 y 25 años que comenzaron a consumir de forma abusiva en la adolescencia, además de una reducción significativa de la actividad cerebral en regiones parietales y frontales también se presenta peor rendimiento en la tarea que un grupo de mujeres control (Tapert *et al.*, 2001).

Estos resultados fueron interpretados por los autores en términos de una posible reorganización neuronal que permitiría compensar en un primer momento las alteraciones producidas por el alcohol. En caso de persistir un consumo excesivo, en edades más avanzadas el cerebro podría perder dicha capacidad compensatoria, lo que se reflejaría en una peor ejecución de la tarea. Así, la activación metabólica reducida podría indicar una disfunción latente que se manifiesta antes de un cambio comportamental del que es precursor (Tapert *et al.*, 2004; Tapert *et al.*, 2001).

Aunque esta propuesta es atractiva y ha recibido apoyo de algún estudio similar (Akine *et al.*, 2007), es necesario ser prudente a la hora de generalizar sus conclusiones, debido a que en estos primeros estudios de Tapert (Tapert *et al.* 2001 y 2004), si bien se excluyeron la comorbilidad psiquiátrica o el abuso/dependencia de otras drogas, se emplearon muestras pequeñas o sesgadas (solo mujeres, historia familiar de alcoholismo,...).

Por ello, aunque parece claro que adolescentes y jóvenes adultos con AUD presentan patrones de activación cerebral anómalos en comparación con jóvenes y adolescentes controles, es necesario aclarar el posible papel de algunas variables no

controladas y llevar a cabo estudios longitudinales que permitan establecer si las anomalías observadas son realmente causadas por el consumo abusivo de alcohol y cuál es su evolución.

En la siguiente tabla se resumen los estudios de neuroimagen funcional con jóvenes y adolescentes con AUD aquí revisados.

Tabla 5. Resumen de los estudios de neuroimagen funcional con adolescentes y jóvenes con abuso/dependencia del alcohol.

| Estudio | Muestra | Características grupo AUD | Técnica empleada | Conclusiones |
|-------------------------------|---|--|--|---|
| Akine <i>et al.</i> , 2007 | -9 jóvenes adultos (1 mujer) con dependencia del alcohol según DSM-IV antes de los 30 años. Edad: 32,6±7,2 años. Abstinencia 39,8 ± 12,1 meses. -9 jóvenes adultos (2 mujeres) control. Edad: 34,6±6,5 años. | Abuso/dependencia de otras drogas: no. Comorbilidad psiquiátrica: no. Historia familiar de alcoholismo: sí. | IRMf ante una tarea de memoria y recuerdo demorado | Reducción significativa de la actividad cerebral en córtex prefrontal derecho, cíngulo anterior, tálamo y núcleo estriado ventral en el grupo de jóvenes con historia de dependencia al alcohol. No diferencias conductuales en la ejecución de la tarea administrada. |
| Caldwell <i>et al.</i> , 2005 | -39 adolescentes (7 mujeres) con AUD (10 abuso, 8 dependencia) según DSM-IV Edad: entre 14 y 17 años. Abstinencia: 18,4±16,5 días los hombres y 10,7±7,5 días las mujeres. -21 adolescentes (9 mujeres) control Edad: entre 14 y 17 años. | Abuso/dependencia de otras drogas: no. Comorbilidad psiquiátrica: solo trastorno disocial. Historia familiar de alcoholismo: no. | IRMf ante una tarea de memoria de trabajo espacial | Mayor activación en regiones parietales y temporales y menor activación en áreas frontales y del cerebelo en el grupo AUD. No diferencias entre los grupos en el rendimiento neuropsicológico en la tarea administrada |
| Tapert <i>et al.</i> , 2001 | -10 jóvenes adultos (sólo mujeres) con dependencia al alcohol según DSM-IV Edad: 19,6±1,2 años. Abstinencia: más de 72 horas. -10 jóvenes adultos (sólo mujeres) control. Edad: 21,5±2,5 años. | Abuso/dependencia de otras drogas: no. Comorbilidad psiquiátrica: no. Historia familiar de alcoholismo: sí. | IRMf ante una tarea de memoria de trabajo espacial | Reducción significativa de la actividad cerebral en regiones parietales y frontales (especialmente en el hemisferio derecho) y peor rendimiento neuropsicológico en la tarea administrada en las mujeres con dependencia al alcohol. |
| Tapert <i>et al.</i> , 2004 | -15 adolescentes (5 mujeres) con AUD (7 abuso, 8 dependencia) según DSM-IV Edad: 16,8±0,7 años. Abstinencia: al menos 5 días. -19 adolescentes (8 mujeres) control Edad: 16,5± 0,8 años. | Abuso/dependencia de otras drogas: no. Comorbilidad psiquiátrica: sólo trastorno disocial. Historia familiar de alcoholismo: sí. | IRMf ante una tarea de memoria de trabajo espacial | Reducción significativa de la actividad cerebral en área frontales y del cerebelo e incremento significativo de la activación parietal en adolescentes con AUD. No diferencias entre los grupos en el rendimiento neuropsicológico en la tarea administrada |

Nota: AUD (Alcohol Use Disorders); DSM-IV (Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, cuarta edición); IRMf (Imagen por Resonancia Magnética Funcional).

4.3. Estudios neuropsicológicos

Tal y como se ha expuesto en los apartados anteriores, los escasos estudios de neuroimagen publicados hasta el momento no encontraron diferencias en la ejecución de las tareas neuropsicológicas empleadas entre adolescentes y jóvenes adultos con AUD y controles. Sin embargo, distintos estudios neuropsicológicos sí han puesto de manifiesto la existencia de importantes efectos neurocognitivos asociados al consumo abusivo de alcohol en adolescentes, principalmente sobre procesos de aprendizaje y memoria de trabajo (para una revisión véase Zeigler *et al.*, 2005). Concretamente, en varios estudios se ha evidenciado que los adolescentes y jóvenes con AUD presentan peor rendimiento en tareas de memoria verbal y no verbal, solución de problemas, atención, memoria de trabajo y habilidades visoespaciales (Brown, Tapert, Granholm y Delis, 2000; Ferrett, Carey, Thomas, Tapert y Fein, 2010; Moss, Kirisci, Gordon y Tarter, 1994; Sher, Martin, Wood y Rutledge, 1997; Tapert y Brown, 1999; Tapert, Baratta, Abrantes y Brown, 2002). Esta aparente incongruencia en los resultados mostrados entre estudios de neuroimagen y estudios neuropsicológicos puede deberse al reducido tamaño de la muestra de los primeros y a las limitaciones en el tipo de pruebas que se pueden emplear en las investigaciones de neuroimagen funcional.

Tapert y sus colaboradores intentaron aclarar cuales son las consecuencias de mantener un consumo excesivo de alcohol, realizando un estudio longitudinal del que informaron a los cuatro, ocho y diez años del inicio del trastorno de AUD. Para ello, se estableció a los 16 años de edad una línea base de su rendimiento cognitivo mediante la administración de una amplia batería neuropsicológica, a los cuatro años dividieron al grupo en tres subgrupos según el período de abstinencia que presentaban: 32 participantes que no volvieron a consumir desde el inicio del estudio (media de abstinencia de 587,7 días); 38 que continuaron consumiendo pero que llevan una media de 114 días de abstinencia; y 45 consumidores activos (media de abstinencia de 2 días). Los resultados mostraron que los que continuaban consumiendo abusivamente a los cuatro años obtuvieron peores resultados en pruebas de atención, memoria de trabajo y memoria declarativa episódica verbal y no verbal (Tapert y Brown, 1999). Si este patrón se sigue manteniendo a los ocho años (cuando los participantes tienen una media de edad de 24 años) aparecen las mismas dificultades de atención, memoria de trabajo y memoria declarativa episódica, pero en mayor magnitud (Tapert *et al.*, 2002), que se mantienen, y

aumentan en memoria de trabajo verbal, si se sigue consumiendo a los diez años (Hanson, Cummins, Tapert y Brown, 2011).

A pesar de que el síndrome de abstinencia es más característico en los adultos alcohólicos, los adolescentes también pueden presentar síntomas leves o moderados de este síndrome, que se manifiesta generalmente como náuseas y/o vómitos, depresión o irritabilidad y dolor muscular (Stewart y Brown, 1995). Con la intención de comprobar si la presencia de síntomas de abstinencia se asocia con anomalías en el funcionamiento cognitivo (como ocurre en población adulta con dependencia al alcohol), en el estudio longitudinal del grupo de Tapert, además de la valoración del rendimiento neuropsicológico, se administró un cuestionario para comprobar la historia de síntomas de abstinencia que presentaban los adolescentes con AUD. Dividieron a los adolescentes en tres grupos en función de si habían manifestado síntomas en los últimos tres meses, alguna vez pero no en los últimos tres meses y nunca. Los resultados mostraron que la presencia de síntomas de abstinencia (sobre todo en los últimos tres meses) se asocia a dificultades en pruebas de funcionamiento visoespacial, aprendizaje y memoria verbal a los cuatro (Tapert y Brown, 1999), a los ocho (Tapert *et al.*, 2002) y a los diez años de inicio del trastorno (Hanson *et al.*, 2011).

Otro estudio, en este caso transversal, llevado a cabo por el mismo grupo de investigación (Brown *et al.*, 2000) también puso de manifiesto que la presencia de síntomas de abstinencia recientes se relaciona con peor rendimiento en tareas visoespaciales y que un mayor número de síntomas de abstinencia desde el inicio del trastorno se asocia a peor rendimiento tanto en tareas verbales como en tareas no verbales.

Como limitación de estos estudios cabe señalar que, a excepción del trabajo de Brown *et al.* (2000), los participantes presentaban, además de AUD, abuso/dependencia de al menos otra sustancia (generalmente cannabis) o comorbilidad psiquiátrica, por lo que no es posible atribuir los resultados exclusivamente a los efectos del alcohol.

En un intento de solventar esta limitación, en un estudio reciente, Ferrett *et al.* (2010) evaluaron el funcionamiento cognitivo de adolescentes sudafricanos de entre 13 y 15 años con AUD sin otros trastornos psiquiátricos, del desarrollo o de uso de sustancias, y comprobaron que también presentaban importantes déficits cognitivos. Después de controlar variables sociodemográficas, e incluso el consumo de tabaco o el consumo esporádico de otras drogas, los resultados mostraron que los adolescente con AUD presentaban mayor interferencia cognitiva en procesos atencionales, así como un

rendimiento inferior en memoria declarativa verbal, tanto en recuerdo inmediato como demorado, monitorización de la respuesta y velocidad y coordinación psicomotora.

En suma, con la cautela exigida a la hora de atribuir exclusivamente estos efectos al abuso de alcohol por las limitaciones de los estudios (heterogeneidad de las muestras empleadas, presencia de comorbilidad psiquiátrica, policonsumo o vulnerabilidad genética), los estudios neuropsicológicos sugieren que los adolescentes y jóvenes adultos con AUD muestran dificultades en tareas cognitivas que, principalmente, valoran memoria, atención y funciones ejecutivas como la memoria de trabajo.

En la tabla 6 se resumen estos estudios neuropsicológicos con jóvenes y adolescentes con AUD.

Tabla 6. Resumen de los estudios neuropsicológicos con adolescentes y jóvenes con abuso/dependencia del alcohol.

| Estudio | Muestra | Características grupo AUD | Pruebas neuropsicológicas | Conclusiones |
|----------------------|---|--|--|---|
| Brown et al., 2000 | -33 adolescentes (42% mujeres) con dependencia al alcohol según DSM-IV. Edad: 16±0,5 años. Abstinencia: mínimo 3 semanas. -24 adolescentes control (42% mujeres). Edad: 15,9±0,6 años. | Abuso/dependencia de otras drogas: no. Comorbilidad psiquiátrica: no. Historia familiar de alcoholismo: sí. | -Vocabulario, Información, Semejanzas, Aritmética, Dígitos, Cubos y Clave de números de la WISC-R. -CVLT-C. -Reproducción Visual (WMS). -Test del Trazo A y B. -Test de Denominación de Boston abreviado. -Test de las Figuras Enmascaradas. -Test de Asociación Controlado de Palabras. -Test de Categorías Booklet. | Peor rendimiento en tareas de recuerdo verbal y no verbal y en los subtests Vocabulario e Información del WISC-R en los adolescentes con dependencia alcohólica. Mayor número de síntomas de abstinencia se relaciona con peor rendimiento en tareas verbales y no verbales. La presencia de recientes síntomas de abstinencia se relaciona con peor rendimiento en tareas visoespaciales |
| Ferrett et al., 2010 | -26 adolescentes (13 mujeres) con dependencia al alcohol según DSM-IV. Edad: 15,1±0,6 años. Abstinencia: 15 días. - 26 adolescentes (13 mujeres) control (abstemios o bebedores ligeros) Edad: 14,8±0,6 años. | Abuso/dependencia de otras drogas: no. Comorbilidad psiquiátrica: no. Historia familiar de alcoholismo: no consta. | - Test de historias de la Escala de Memoria para Niños. -Test de Aprendizaje Auditivo Verbal. -Fluencia verbal Fonética y Semántica. -Torre de Londres. -Test del Trazo de Color para Niños. -Test Stroop. -Matrices de la WAIS. -Test del Tablero de Clavijas. | Rendimiento inferior en recuerdo inmediato y demorado de unidades temáticas de las historias de la Escala de memoria para niños, más errores en el Stroop y más tiempo para completar el Test del Tablero de Clavijas con la mano no dominante en los adolescentes con dependencia al alcohol. |
| Moss et al., 1994 | -38 adolescentes (18 mujeres) con AUD según DSM-III-R. Edad: 15,5±1,5 años. Abstinencia: 15 días. - 69 adolescentes (40 mujeres) control. Edad: 14,7±1,8 años. | Abuso/dependencia de otras drogas: sí. Comorbilidad psiquiátrica: no. Historia familiar de alcoholismo: no. | -WISC-R o WAIS-R, según la edad. -Peabody Individual Achievement Test. -Continuos Visual Memory test. -CVLT. -WCST. -SDMT. -Torre de Hanoi. -Grooved Pegboard. -Tapping Test. -Peg Moving Task. -Test del Trazo A y B. | Peor coeficiente intelectual general y verbal en comparación en adolescentes con AUD. |

(Continúa)

Tabla 6. Resumen de los estudios neuropsicológicos con adolescentes y jóvenes con abuso/dependencia del alcohol (continuación).

| Estudio | Muestra | Características grupo AUD | Pruebas neuropsicológicas | Conclusiones |
|----------------------|--|--|--|--|
| Sher et al., 1997 | 489 estudiantes de primer año de carrera. Según DSM-III: -370 sin AUD. -88 con abuso de alcohol. -31 con dependencia al alcohol. | Abuso/dependencia de otras drogas: no. Comorbilidad psiquiátrica: no. Historia familiar de alcoholismo: sí. | -Vocabulario, Semejanzas, Clave de Números, Dígitos y Cubos de la WAIS-R. -Test del trazo A y B. -Test de Categorías Booklet. -Información, Control Mental, Orientación, Reproducción Visual, Aprendizaje Asociativo y Memoria Lógica de la WMS. | Los estudiantes con abuso/dependencia al alcohol muestran peor rendimiento en tareas visoespaciales. |
| Tapert y Brown, 1999 | 115 adolescentes (entre 13 y 19 años) con AUD según DSM-III-R: -32 abstinentes (587,7 días abstinentes); -38 abstinentes que continuaron consumiendo (114,1 días abstinentes) -45 con abstinencia reciente (1,9 días abstinentes). | Abuso/dependencia de otras drogas: sí. Comorbilidad psiquiátrica: no. Historia familiar de alcoholismo: no. | -Vocabulario, Información, Semejanzas, Aritmética, Dígitos, Cubos y Clave de números de la WISC-R o WAIS-R. -CVLT-C o CVLT, según la edad. -Reproducción Visual (WMS-R). -Test del Trazo A y B. -Test de Denominación de Boston. -Test de las Figuras Enmascaradas. -Test de Asociación Controlado de Palabras. -Test de Categorías Booklet. | Peor rendimiento en tareas de atención, memoria de trabajo y memoria declarativa episódica en adolescentes con AUD que siguen consumiendo alcohol a los 4 años del inicio del trastorno. La presencia de síntomas de abstinencia se asocia a dificultades en pruebas de funcionamiento visoespacial. |
| Tapert et al., 2002 | -47 jóvenes adultos (43% mujeres) con AUD según DSM-III-R: Edad: 24,2±1,9 años. -26 jóvenes adultos (65% mujeres) control. | Abuso/dependencia de otras drogas: sí. Comorbilidad psiquiátrica: sólo trastorno disocial. Historia familiar de alcoholismo: sí. | - Vocabulario, Semejanzas, Cubos, Aritmética, Dígitos del WAIS-R. - COWALT - Test del Trazo A y B - SDMT - PASAT - Stroop - Figura Compleja de Rey - CVLT - WCST | Mayores dificultades de atención, memoria de trabajo y memoria declarativa episódica en adolescentes con AUD que siguen consumiendo a los 8 años del inicio del AUD. La presencia de síntomas de abstinencia se sigue asociando a dificultades en pruebas de funcionamiento visoespacial. |

Nota: AUD (*Alcohol Use Disorders*); CVLT (Test de Aprendizaje Verbal de California para adultos); CVLT-C (Test de Aprendizaje Verbal de California para niños); COWALT (Test de Asociación Controlada de Palabras); DSM-III-R (Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, tercera edición revisado); PASAT (*Paced Auditory Serial Addition Test*); SDMT (*Symbol Digit Modalities Test*); WAIS (Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos, revisada); WCST (Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin); WISC-R (Escala de Memoria de Wechsler); WMS (Escala de Memoria de Wechsler); WMS-R (Escala de Memoria de Wechsler, revisada).

A modo de resumen general de este capítulo, se puede señalar que los estudios estructurales y funcionales sugieren que los adolescentes y jóvenes adultos con AUD muestran: a) una reducción significativa del volumen hipocampal (principalmente del hipocampo izquierdo) y del córtex prefrontal; b) diferencias en el patrón de activación cerebral durante la realización de tareas de memoria de trabajo espacial; y c) dificultades en tareas cognitivas que valoran habilidades visoespaciales, memoria declarativa, atención y memoria de trabajo. Sin embargo, el escaso número de estudios, junto con la heterogeneidad de las muestras empleadas en cuanto a sexo, edad de inicio del consumo abusivo de alcohol, presencia de síntomas del síndrome de abstinencia, patrón de consumo, comorbilidad psiquiátrica, abuso/dependencia de otras sustancias además del alcohol o presencia de historia familiar de alcoholismo, impide extraer conclusiones definitivas y hace necesaria la realización de estudios longitudinales que controlen todas estas variables para aportar un conocimiento más preciso de los posibles efectos neurotóxicos del abuso y/o dependencia del alcohol en el cerebro adolescente.

Entre las variables que pueden influir en las consecuencias neurocognitivas del AUD, está recibiendo especial atención el patrón de consumo, y especialmente el patrón de consumo intensivo de alcohol (BD), caracterizado, tal y como fue descrito en el primer apartado de este trabajo, por la ingesta intermitente de grandes cantidades en cortos espacios de tiempo. Teniendo en cuenta que este patrón de consumo de alcohol está extendido entre los adolescentes y jóvenes, la especial vulnerabilidad del cerebro adolescente (aún en desarrollo) a los efectos neurotóxicos del alcohol y la existencia de estudios con animales que indican que este patrón de consumo tiene importantes consecuencias neurocognitivas, se nos plantean diversas cuestiones: ¿Qué ocurre en los adolescentes que, aun sin tener un diagnóstico de abuso o dependencia de alcohol, presentan un patrón BD?, ¿presentarán anomalías de la índole de población clínica con AUD?, ¿puede el patrón de consumo BD, que caracteriza a la juventud actual, asociarse a la presencia de déficits neurocognitivos?

En el siguiente apartado procuraremos responder a estas preguntas revisando los estudios con humanos que han sugerido la presencia de alteraciones neurocognitivas en adolescentes y jóvenes adultos de la población general con un patrón de consumo BD.

5. Funcionamiento neurocognitivo asociado al patrón de consumo intensivo de alcohol (BD) en adolescentes y jóvenes adultos

A pesar de los demostrados efectos del alcohol sobre el cerebro adolescente y de la alta prevalencia del patrón BD en esa edad, los trabajos con humanos son aún escasos y presentan, junto a las limitaciones propias de la investigación en nuestra especie, otras (control de variables genéticas, psicosociales, ...) que deberán ser subsanadas para poder establecer de forma precisa los efectos que puede tener este patrón de consumo en el funcionamiento neurocognitivo en esta población.

En todo caso, los trabajos más recientes, incluidos los de nuestro equipo, han comenzado a incorporar el control de algunas variables tales como la historia familiar de alcoholismo, la comorbilidad psiquiátrica o el consumo de otras drogas, y sus resultados, en línea con estudios con modelos animales, parecen evidenciar una serie de anomalías neurocognitivas importantes en los jóvenes y adolescentes con un patrón de consumo BD. En este capítulo analizaremos la literatura científica existente a este respecto.

5.1. Estudios de neuroimagen estructural

Hasta el momento sólo tenemos constancia de tres trabajos, correspondientes todos al grupo de investigación liderado por Susan Tapert en la Universidad de San Diego (EE.UU), que hayan empleado técnicas de neuroimagen para estudiar los cambios en la estructura cerebral asociados al BD en jóvenes y adolescentes. Dos de ellos han empleado la técnica de imágenes por tensor de difusión (ITD) para evaluar la integridad de la sustancia blanca y el tercero la técnica de IRM para valorar la densidad de la sustancia gris cortical.

Los dos primeros (Jacobus et al., 2009; McQueen et al., 2009) compararon la integridad de la sustancia blanca de un grupo de 14 jóvenes y adolescentes (entre 16 y 19 años) con un patrón de consumo BD (5 ó más bebidas para varones y 4 ó más bebidas para mujeres en al menos una ocasión durante los 3 meses anteriores al estudio), con un grupo

de 14 adolescentes sin patrón BD (menos de 5 bebidas para varones y menos de 4 bebidas para mujeres en una ocasión durante los 3 meses anteriores al estudio).

Los resultados mostraron que los adolescentes con un patrón BD presentaron menor anisotropía fraccional (índice de complejidad estructural de los axones mielinizados) en el fascículo longitudinal superior e inferior, el fascículo inferior fronto-occipital, la corona radiada, la cápsula interna y externa, el cuerpo calloso, el cerebelo y las fibras de proyección límbica. Además, los resultados del primer estudio (McQueeney et al., 2009) también pusieron de manifiesto la asociación entre más situaciones de abstinencia y resaca, y menor anisotropía fraccional en el cuerpo calloso. Sin embargo, no se halló asociación entre la cantidad de bebidas consumidas durante toda la vida o el período de consumo de alcohol y el grado de anisotropía fraccional. Los autores concluyeron que los efectos observados parecen depender específicamente de las características del patrón de consumo BD (intensidad e intermitencia).

En un estudio muy reciente llevado a cabo por Squeglia et al. (en prensa), se empleó la técnica de IRM para comparar el volumen cortical de un grupo de 29 jóvenes y adolescentes (16 a 19 años) con un patrón BD (5 ó más bebidas para varones y 4 ó más bebidas para mujeres en una ocasión durante los 3 meses anteriores al estudio), con un grupo de 30 adolescentes control (16 a 19 años), sin historia de episodios BD y un consumo total inferior a 3 bebidas alcohólicas durante los 3 meses anteriores al estudio, emparejados en edad, género e historia familiar de alcoholismo. Además de la prueba de IRM también se empleó una batería neuropsicológica para valorar las funciones ejecutivas, la atención y las habilidades de planificación espacial, y estimar si los resultados en estas pruebas correlacionaban con posibles alteraciones del volumen del córtex frontal. Los criterios de exclusión empleados en este estudio fueron muy estrictos para reducir las potenciales influencias de factores distintos al propio patrón de consumo BD. Sin embargo, no excluyeron a los sujetos con un diagnóstico actual o pasado de AUD, historia familiar de alcoholismo o trastorno de conducta.

Los resultados mostraron alteraciones estructurales en la densidad del córtex frontal asociadas al patrón de consumo BD que fueron selectivamente distinta para los hombres y las mujeres: las mujeres con un patrón BD mostraron una mayor densidad del córtex frontal izquierdo (polo frontal y orbital, giro orbitomedial y región rostral anterior del giro cingulado) en comparación con las mujeres control, mientras que los hombres mostraron una menor densidad del córtex frontal izquierdo (polo orbital, giro orbitomedial

y región rostral anterior del giro cingulado) que los hombres controles. Además, los resultados mostraron que la mayor densidad del córtex frontal izquierdo observado en las mujeres con un patrón BD correlacionó con una peor ejecución en pruebas de planificación visoespacial, de inhibición y atención, mientras que la menor densidad del giro cingulado rostral anterior izquierdo observada en los hombres correlacionó con una peor ejecución en pruebas de atención (Squeglia et al., en prensa).

En definitiva, los escasos estudios de neuroimagen estructural disponibles sugieren que el patrón de consumo BD en la adolescencia se asocia con diferencias estructurales en la sustancia blanca (indicadas por menor anisotropía fraccional en tractos de fibras que conectan regiones sensoriales con el lóbulo frontal) así como en sustancia gris (con alteraciones en la estructura del lóbulo frontal que correlaciona con déficits cognitivos en tareas de atención y funciones ejecutivas como la planificación e inhibición). Además, la afectación de la sustancia gris parece mostrar un patrón inverso en hombres y mujeres e implicar mayores déficits cognitivos en ellas que en ellos.

Sin embargo, son necesarios más estudios, especialmente de carácter longitudinal, que controlen todas las posibles variables contaminantes, como la presencia de AUD o de historia familiar de alcoholismo, para confirmar estos resultados y tener un conocimiento más preciso de los cambios neuroestructurales asociados al patrón BD durante la adolescencia.

En la siguiente tabla se resumen los estudios de neuroimagen, tanto estructural como funcional, con adolescentes y jóvenes adultos con un patrón BD revisados en este apartado y el siguiente.

Tabla 7. Resumen de los estudios de neuroimagen (estructural y funcional) con adolescentes y jóvenes con un patrón BD.

| ESTUDIO | MUESTRA | CRITERIO BD | CRITERIOS DE EXCLUSIÓN | PRUEBAS | RESULTADOS |
|-----------------------------------|--|---|--|--|--|
| Jacobus <i>et al.</i> , 2009 | 42 adolescentes (16-19 años): - 14 BD - 14 BD con uso habitual de cannabis - 14 No BD | -BD: 5 ó más UBEs (4 ó más para las mujeres) en al menos 1 ocasión en los últimos 3 meses. -No BD: Consumo inferior a 5 UBEs (4 para las mujeres) en 1 ocasión en los últimos 3 meses. | Trastornos psicopatológicos del eje I del DSM IV (excepto de uso de cannabis y AUD) o neurológico, enfermedad médica crónica, TCE, exposición prenatal a alcohol o drogas, retraso mental o del aprendizaje, uso de medicación psicoactiva, dominancia manual izda., hª familiar de trastorno bipolar o psicótico. | ITD | Menor anisotropía fraccional de los BD que los No BD en 8 clusters localizados en la corona radiada superior, fascículo longitudinal inferior y superior, fascículo inferior fronto-occipital. Los BD con consumo habitual de cannabis sólo en 3 de los 8 clusters (2 en la corona radiata y 1 en el fascículo longitudinal inferior). |
| McQueeney <i>et al.</i> , 2009 | 28 adolescentes (16 - 19 años) - 14 BD (2 ♀) - 14 No BD (2 ♀) | -BD: 5 ó más UBEs (4 ó más para las mujeres) en al menos 1 ocasión en los últimos 3 meses. -No BD: Consumo inferior a 5 UBEs (4 para las mujeres) en 1 ocasión en los últimos 3 meses. | Trastornos psiquiátricos o neurológicos, TCE, hª de trastornos por uso de alcohol u otras drogas; dominancia manual izquierda; exposición prenatal a alcohol o drogas; consumo de medicación psicotrópica. | ITD | Menor anisotropía fraccional en fascículo longitudinal superior e inferior, corona radiada, cápsula interna y externa, cuerpo calloso, cerebelo y fibras de proyección límbica en los BD. Más ocasiones de abstinencia y resaca se relacionan con menor anisotropía fraccional en el cuerpo calloso. |
| Schweinsburg <i>et al.</i> , 2010 | 24 adolescentes (16-18 años) - 12 BD (2 ♀) - 12 No BD (4 ♀) | -BD: 5 ó más UBEs (4 ó más para las mujeres) en una ocasión. -No BD: Abstemios. | Trastornos médicos, psiquiátricos o neurológicos, historia de consumo de drogas superior a 10 episodios a lo largo de la vida, daño cerebral; trastornos de aprendizaje, exposición prenatal a alcohol o drogas, hª familiar de trastorno psicótico o bipolar I, dominancia manual izda. | IRMf ante una tarea de codificación verbal | Menor activación durante la codificación de nuevos pares de palabras en cíneo bilateral, giro lingual, parahipocampal y precúneo mesial dcho y mayor activación durante el aprendizaje en el lóbulo parietal inferior dcho, parietal izdo, giro frontal y cingulado en los BD. Mayor activación hipocampal izda en los No BD durante la codificación de nuevos estímulos. No diferencias comportamentales. |

(continúa)

Tabla 7. Resumen de los estudios de neuroimagen (estructural y funcional) con adolescentes y jóvenes con un patrón BD (continuación).

| ESTUDIO | MUESTRA | CRITERIO BD | CRITERIOS DE EXCLUSIÓN | PRUEBAS | RESULTADOS |
|------------------------------------|---|--|--|---|---|
| Squeglia <i>et al.</i> , 2011 | 95 adolescentes (16-19 años) con edades medias en torno a 18 años: - 40 BD (13 ♀) - 55 No BD (24 ♀) | -BD: consumo de 5 ó más UBEs (4 ó más para las mujeres) al menos en 1 ocasión en los 3 últimos meses -No BD: consumo total en los 3 últimos meses inferior a 3 UBEs. | Hª familiar de trastorno psicótico, bipolar o de personalidad antisocial, nacimiento prematuro y exposición prenatal al alcohol u otras drogas, trastornos neurológico o psicopatológico del eje I del DSM-IV (excepto AUD), problemas médicos serios, uso de drogas ilegales o medicación psicotrópica. | IRMf ante una tarea de memoria de trabajo visual | Mujeres: menor actividad neural en córtex frontal bilateral, cíngulo anterior, temporal y cerebelo en las BD, que correlacionó con peor ejecución en pruebas de atención sostenida y memoria de trabajo. Hombres: mayor actividad en las mismas regiones en los BD, que correlacionaron con mejor ejecución visoespacial. |
| Squeglia <i>et al.</i> , en prensa | 59 adolescentes (16-19 años) con edades medias en torno a los 18 años: - 29 BD (14 ♀) - 30 No BD (15 ♀) | -BD: consumo de 5 ó más UBEs (4 ó más para las mujeres) al menos en 1 ocasión en los 3 últimos meses. -No BD: consumo total en los 3 últimos meses inferior a 3 UBEs. | Hª familiar de trastorno psicótico, bipolar o de personalidad antisocial, nacimiento prematuro y exposición prenatal al alcohol u otras drogas, trastornos neurológico o psicopatológico del eje I del DSM-IV (excepto AUD), problemas médicos serios, uso de drogas ilegales o medicación psicotrópica. | IRM, D-KEFS (Color-Word Interference y Towers Tets), WAIS-III (dígitos), Figura Compleja de Rey | Mujeres: mayor densidad del córtex frontal izdo. (polo frontal y orbital, giro orbitomedial y la región rostral anterior del giro cíngulo) en las BD. Hombres: menor densidad en del córtex frontal izdo. (polo orbital, giro orbitomedial y la región rostral anterior del giro cíngulo) en los BD. La mayor densidad del córtex frontal izdo. de las mujeres BD correlacionó con peor ejecución en pruebas de planificación visoespacial, inhibición y atención, y la menor densidad del giro cíngulo rostral anterior izdo. en hombres BD correlacionó con peor ejecución en pruebas de atención. |

Nota. AUD (Alcohol Use Disorders); BD (Binge drinking); D-KEFS (Delis-Kaplan Executive Function System); DSM-IV (Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, cuarta edición); IRM (Imagen por Resonancia Magnética); IRMf (Imagen por Resonancia Magnética Funcional); ITD (Imágenes por Tensor de Difusión); TCE (Traumatismo craneoencefálico); UBE (Unidad de Bebida Estándar); WAIS-III (Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos, tercera edición).

5.2. Estudios de neuroimagen funcional

Como se ha podido observar en la tabla anterior, hasta la fecha sólo hay constancia de dos trabajos que empleen neuroimagen funcional para estudiar los cambios en el funcionamiento cerebral asociados al BD en jóvenes y adolescentes, que al igual que en el caso de los estudios de neuroimagen estructural, pertenecen al grupo de investigación de Susan Tapert. Ambos estudios son muy recientes y han empleado la técnica de IRMf para evaluar el funcionamiento cerebral mientras los participantes realizaban tareas de aprendizaje o memoria de trabajo espacial.

En el primer estudio (Schweinsburg, McQueeney, Nagel, Eyler y Tapert, 2010), se registró la IRMf en estudiantes BD durante la realización de una tarea de aprendizaje asociativo, en concreto una tarea de codificación verbal, consistente en el aprendizaje de pares de palabras. Se formaron dos grupos de adolescentes (entre 16 y 18 años): 12 con patrón BD (5 ó más bebidas para varones y 4 ó más bebidas para mujeres en una ocasión), y 12 abstemios. A pesar de que los grupos no se diferenciaron en el desempeño conductual, los BD presentaron menor activación que los abstemios durante la codificación de nuevos pares de palabras en el cíneo bilateral, el giro lingual, el giro parahipocampal y el precúneo mesial derecho, lo que los autores interpretaron como un procesamiento más dificultoso de la información verbal novedosa. En cambio, presentaron mayor activación que los abstemios en el lóbulo parietal inferior derecho, lóbulo parietal izquierdo, giro frontal derecho y giro cíngulo durante el aprendizaje de nuevos pares de palabras, lo que los autores interpretaron como una mayor implicación compensatoria de la memoria de trabajo en el proceso de memorización. Además, durante la codificación de nuevos estímulos, los abstemios, pero no los BD, presentaron aumento significativo en la activación hipocampal izquierda. Este hallazgo es consistente con la vulnerabilidad del hipocampo durante la adolescencia a los efectos neurotóxicos del alcohol evidenciada tanto en estudios con modelos animales como estudios con humanos expuestos en apartados anteriores.

El segundo estudio es un trabajo muy reciente de Squeglia, Schweinsburg, Pulido y Tapert (2011), en el cual se comparó el funcionamiento cerebral de adolescentes con y sin patrón de consumo BD durante la realización de una tarea de memoria de trabajo espacial. Para ello, se conformaron dos grupos de jóvenes y adolescentes (16-19 años), uno con 40 adolescentes con un patrón de consumo BD (5 ó más bebidas alcohólicas, 4 ó más

para mujeres, al menos en una misma ocasión durante los 3 últimos meses) y otro con 55 controles con un consumo total en los 3 últimos meses inferior a 3 bebidas alcohólicas. Los resultados mostraron una interacción del sexo con el patrón de consumo: las mujeres BD presentaron menor actividad neural en córtex frontal bilateral, córtex cingulado anterior, córtex temporal y cerebelo en comparación con mujeres control, que fue asociada con una peor ejecución en pruebas neuropsicológicas de atención sostenida y memoria de trabajo; los hombres presentaron una mayor actividad neural en las mismas regiones en comparación con hombres controles, asociada con una mejor ejecución visoespacial.

Los resultados de este estudio son confusos. Si bien son congruentes con la especial vulnerabilidad del córtex prefrontal, especialmente en las mujeres, durante la adolescencia a los efectos neurotóxicos del alcohol observada tanto en estudios con modelos animales como estudios con humanos expuestos en apartados anteriores, parece que el patrón BD se asocia en los hombres con una mejor ejecución visoespacial, lo cual, cuando menos, es sorprendente.

5.3. Estudios neuropsicológicos

El grueso de los estudios con humanos acerca de las consecuencias neurocognitivas del patrón de consumo BD en jóvenes y adolescentes son estudios neuropsicológicos. Estos estudios han abordado la relación entre el patrón BD y el rendimiento cognitivo en jóvenes adolescentes y se caracterizan por la diversidad, tanto en los criterios de selección y de exclusión de la muestra como en las tareas empleadas en la evaluación.

Weissenborn y Duka (2003), en el contexto de un estudio sobre los posibles efectos de diferentes patrones de consumo de alcohol sobre el funcionamiento cognitivo, encontraron que jóvenes bebedores sociales (entre 18 y 34 años y con una media de edad de 22 años) con un patrón BD, mostraban peor ejecución en las pruebas de memoria de trabajo espacial y reconocimiento de figuras de la *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery* (CANTAB) que los No BD.

Posteriormente, este mismo grupo, realizó nuevos estudios con el objetivo específico de evaluar las consecuencias cognitivas de un patrón BD en jóvenes bebedores sociales británicos. Así, Townshend y Duka (2005) emplearon una muestra de 100 estudiantes universitarios bebedores sociales entre 18 y 30 años clasificados en bebedores con y sin patrón de consumo BD en base a los datos obtenidos de la aplicación del cuestionario AUQ y empleando los mismos criterios que en el estudio anterior. De ellos,

38 fueron clasificados como BD y 34 como No BD, con una media de edad de 20,9 años en ambos grupos. La evaluación neuropsicológica consistió en la aplicación de las pruebas de rastreo visual para evaluar la velocidad de procesamiento y de memoria de trabajo visoespacial de la batería neuropsicológica CANTAB, así como una prueba de atención visual sostenida y control inhibitorio de la batería Gordon Diagnostic System (GDS). Los resultados mostraron que, aunque no se observaron diferencias significativas entre grupos en la tareas de atención sostenida y memoria de trabajo visoespacial, los BD presentaron menor tiempo de reacción en la prueba de rastreo visual. Tal hallazgo fue interpretado como índice de mayor impulsividad a la hora de dar una respuesta, si bien dada la facilidad de la tarea empleada no se pudo comprobar si ello conducía a más errores en el grupo BD. También se observó interacción del sexo con el patrón de consumo en algunas de las tareas empleadas: las mujeres BD rendían significativamente peor que la de las mujeres sin patrón BD tanto en la tarea de atención sostenida como en la de memoria de trabajo visoespacial.

El mismo grupo de investigación obtendría resultados similares en un estudio reciente (Scaife y Duka, 2009) con 60 jóvenes universitario bebedores sociales (30 BD y 30 No BD) de entre 18 y 29 años (media de 20.6 años). Se aplicó una batería neuropsicológica destinada a valorar las funciones cognitivas asociadas a córtex frontal, córtex temporal e hipocampo. Esta batería constaba de pruebas de memoria y aprendizaje visual, de memoria de trabajo visoespacial, de cambio atencional y flexibilidad cognitiva y de velocidad de respuesta motora de la batería neuropsicológica CANTAB. Los resultados mostraron que los BD fueron más rápidos en la prueba de velocidad de respuesta motora, reafirmando la hipótesis de una mayor impulsividad motora en los BD. Además, en la prueba de memoria y aprendizaje visual, los BD cometieron un mayor número de errores que los No BD.

Un hecho relevante es que, al igual que en el estudio anterior, en la tarea de atención y flexibilidad cognitiva, así como en la de memoria de trabajo visoespacial, tareas directamente relacionadas con el córtex prefrontal dorsolateral, sólo las mujeres BD presentaron peor ejecución y mayor número de errores. Este dato parece indicar que el patrón de consumo intensivo de alcohol es más perjudicial para las mujeres que para los hombres, lo cual se corresponde con lo encontrado en la mayor parte de la literatura científica acerca del alcoholismo: que las mujeres, probablemente debido a diferencias hormonales y en la metabolización del alcohol, parecen ser más vulnerables a los efectos

neurotóxicos de esta sustancia, así como a sus consecuencias neurocognitivas (v.g. Hommer, Momenan, Kaiser y Rawlings, 2001; Mann *et al.*, 2005). Además, estudios posteriores con técnicas de neuroimagen estructural y funcional, que se han mencionado en los apartados anteriores, han constatado que las mujeres adolescentes parecen ser más vulnerables a los efectos neurotóxicos del patrón BD que los hombres, mostrando afectación en regiones frontales y funciones cognitivas relacionadas como la atención, memoria de trabajo o procesos inhibitorios (Squeglia *et al.*, 2011; Squeglia *et al.*, en prensa).

Si bien los resultados aportados por el grupo de Duka son muy interesantes, deben ser tomados con cautela debido a algunas limitaciones (análisis transversal, consumo de cannabis, presencia de historia familiar de alcoholismo) que no permiten concluir si las anomalías observadas son previas o no a la condición BD y si se deben o no en exclusiva al consumo abusivo de alcohol. Además, el criterio de consumo intensivo empleado tampoco favorece la comparación con otras investigaciones

Otro estudio con una muestra de jóvenes universitarios británicos (Hartley, Elsabagh y File 2004), en el que se añadió al criterio propuesto por Duka y cols. para determinar el patrón de consumo BD un criterio mínimo de bebidas alcohólicas consumidas en una misma ocasión, también constató la existencia de déficits en el rendimiento neuropsicológico en jóvenes universitarios de 18 a 23 años en comparación con jóvenes universitarios abstemios. Para ello seleccionaron, mediante el AUQ y el diario de consumo de la última semana y de una semana típica, a 14 estudiantes BD y 13 abstemios. La batería de exploración neuropsicológica incluyó una tarea de atención sostenida, una tarea de memoria episódica verbal y visoespacial y distintos subtests pertenecientes a la batería CANTAB para evaluar funciones cognitivas tales como el aprendizaje y la memoria visoespacial, la memoria de trabajo visoespacial, planificación y cambio atencional y flexibilidad cognitiva. Los resultados mostraron que los sujetos con un patrón de consumo BD presentaban un rendimiento significativamente inferior en pruebas de atención, planificación y memoria episódica visoespacial demorada. Sin embargo, no se observaron diferencias entre los grupos en el memoria episódica verbal, el reconocimiento de patrones visuales y de localizaciones espaciales, la memoria de trabajo espacial, y la flexibilidad cognitiva. En cuanto al sexo, a diferencia de los estudios de Duka, no se observó una especial afectación de las mujeres; al contrario, la única diferencia hallada

entre hombres y mujeres BD fue la mayor lentitud que presentaron los primeros a la hora de dar una respuesta en la tarea de memoria espacial.

La ausencia de diferencias entre los BD con más de 18 bebidas a la semana respecto a los de menos de ese criterio, les llevó a proponer que las diferencias encontradas entre los BD y los abstemios posiblemente se relacionen más con el patrón de consumo que con la cantidad de alcohol consumida en sí misma. Sin embargo, este resultado se produjo con un número muy escaso de participantes y no se aclara que criterios de exclusión se emplearon. Por ello no pueden ser replicados y debe considerarse a nivel meramente orientativo.

Recientemente, otro estudio con estudiantes universitarios británicos, en el que se empleó el criterio estándar para determinar el patrón de consumo BD, aunque adaptado a Reino Unido en base a la equivalencia de gr. de alcohol de una UBE en este país, ha encontrado que los jóvenes BD presentan déficits en la memoria prospectiva (Heffernan, Clark, Bartholomew, Ling y Stephens, 2010). Los autores clasificaron a 50 estudiantes universitarios entre 17 y 19 años en dos grupos en función del consumo de alcohol: 21 BD, si consumían 8 ó más bebidas/ocasión (6 en mujeres) al menos 2 veces por semana; y 29 No BD si lo hacían menos de 2 veces por semana. Para obtener un autoinforme y una medida objetiva de los lapsus en la memoria prospectiva, administraron el *Prospective and Retrospective Memory Questionnaire* (PRMQ) y el *Prospective Remembering Video Procedure* (PRVP), respectivamente. Tras controlar por sexo, ansiedad y depresión, el último consumo de alcohol y la cantidad de años que los participantes llevaban consumiendo alcohol, no observaron diferencias significativas entre los grupos en los lapsus de memoria prospectiva autoinformados. Sin embargo, pese a la falta de metacognición sobre la memoria prospectiva, los BD recordaron menos combinaciones de acciones con lugares en la tarea PRVP. Según los autores, estos resultados podrían indicar una disfunción en redes frontosubcorticales (Heffernan *et al.*, 2010). Desafortunadamente, en esta investigación tampoco se informó del control de algunos posibles factores de confusión (variables como historia personal o familiar de algún tipo de trastorno psicopatológico o abuso/dependencia de alcohol), por lo que sus resultados también deben ser tomados con cierta cautela.

En EE.UU, aunque hay bastantes estudios neuropsicológicos con jóvenes y adolescentes con AUD (principalmente provenientes del grupo encabezado por Susan Tapert), hasta la fecha sólo existe uno que evalúe las consecuencias del patrón de consumo

BD en población no clínica. Goudriaan, Grekin y Sher (2007), con el objetivo de valorar el funcionamiento del córtex prefrontal ventromedial/orbitofrontal, llevaron a cabo un estudio longitudinal para analizar la asociación entre la trayectoria del patrón de consumo BD y la presencia de dificultades para tomar decisiones, evaluada mediante el *Iowa Gambling Task* (IGT). Con el objetivo de conseguir participantes con diferentes patrones de consumo BD, administraron un cuestionario a estudiantes universitarios donde se valoraban diferentes aspectos relacionados con el consumo de alcohol cada otoño y primavera durante dos años consecutivos. A partir de las respuestas a este cuestionario seleccionaron a 200 estudiantes (19-20 años) con un patrón de consumo BD (5 ó más bebidas alcohólicas en una única ocasión en los últimos 30 días) distribuidos en cuatro grupos según su trayectoria de consumo desde el primer pase de cuestionarios hasta el último, dos años y medio después. Así, establecieron un grupo de BD leve (mantenimiento de un patrón BD una vez al mes o ninguna desde la realización del primer cuestionario), un grupo de BD moderado (mantenimiento de un patrón BD dos o tres veces al mes), un grupo de BD creciente (cambio de la frecuencia en el patrón de consumo desde el primer cuestionario de una o ninguna vez al mes a más veces por mes) y un grupo de BD crónico (frecuencia de dos o más veces a la semana). Los resultados mostraron que los jóvenes del grupo de BD crónico presentaban peor ejecución en el IGT que los del grupo de BD leve. No se observaron diferencias significativas entre los restantes grupos, ni tampoco entre sexos. Además, a partir de los resultados obtenidos en distintas escalas de impulsividad (*Barrat Impulsivity Scale* y *Impulsive Sensation Seeking Scale*), pudieron comprobar que la relación observada entre BD y toma de decisiones es independiente de la impulsividad y parece atribuirse a la edad temprana de inicio al BD, pero no a la edad de inicio de consumo de alcohol en general. Los autores concluyeron que consumir grandes cantidades de alcohol de forma intermitente y “crónica” desde la adolescencia tiene mayores consecuencias neuropsicológicas que incrementar la frecuencia de consumo a lo largo de la adultez temprana y puede influir significativamente en el funcionamiento cognitivo, especialmente en funciones relacionadas con el cortex frontal, como son la resolución de problemas y la toma de decisiones. Una vez más, la falta de control suficiente sobre variables relevantes, como la presencia de trastornos psicopatológicos o trastornos de abuso/dependencia de alcohol y cannabis, limitan el alcance de los resultados observados.

Johnson *et al.* (2008) llevaron a cabo un estudio similar en población adolescente china y comprobaron que los BD presentan peor rendimiento en la prueba del IGT en

comparación con abstemios, sobre todo en los últimos ensayos de la tarea. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas con consumidores de alcohol ocasionales en esta tarea, ni en una variante del IGT destinada a comprobar la causa de ese peor rendimiento. Los autores interpretaron estos resultados en términos de hipersensibilidad a la recompensa inmediata (y no de insensibilidad a las consecuencias a largo plazo) en el grupo de BD en comparación con el grupo de abstemios; y aclararon que esta hipersensibilidad no responde a dificultades de memoria de trabajo, ya que los cuatro grupos presentan un rendimiento óptimo en la versión computarizada del *Self-Ordered Pointing Task* (SOPT). De nuevo, la falta de información sobre el control de variables relevantes, como la presencia de trastornos psicopatológicos, trastornos de abuso/dependencia de alcohol y cannabis o historia familiar de alcoholismo, limitan la interpretación de los resultados observados.

En España se han realizado también algunas investigaciones neuropsicológicas con universitarios sobre los posibles efectos de mantener un patrón de consumo BD. En uno de ellos, García-Moreno *et al.*, (2008) compararon el rendimiento neuropsicológico de 62 estudiantes universitarios, con una media de edad de 18 años, distribuidos en tres grupos: 22 que no consumían alcohol, 20 que consumían alcohol moderadamente durante los fines de semana (consumo igual o inferior a 4 UBEs por noche) y 20 que consumían alcohol de manera abusiva el fin de semana (consumo igual o superior a 5 UBEs por noche). Ninguno de los sujetos seleccionados consumía alcohol entre semana y sólo lo hacían en las noches de fin de semana con un consumo moderado o abusivo.

Los resultados mostraron un rendimiento significativamente inferior por parte de los consumidores de alcohol (tanto abusivos como moderados) en comparación al que presentan los no consumidores de alcohol en cuatro de las cinco pruebas administradas. Concretamente, cometen más perseveraciones e intromisiones en el recuerdo libre del Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC), y obtienen más falsos positivos en el ensayo de reconocimiento de esta misma prueba; muestran menor rendimiento en el subtest Dígitos de la tercera edición de la Escala de Memoria de Wechsler (WMS-III), en la tarea de Cubos de Corsi, en el Test Stroop de Colores y Palabras y en Recitado de Series (serie numérica). Los autores no observaron diferencias de rendimiento entre los grupos en la Torre de Hanoi. En un informe posterior, en el que únicamente se analizaba el rendimiento de las mujeres y se incluía además el Test de Retención Visual de Benton, los autores informaron de resultados similares y señalaron, además, que las abstemias habían presentado mejor rendimiento que las consumidoras de alcohol en el recuerdo libre y a

corto plazo en el TAVEC. En cuanto al Test de Retención Visual de Benton, no se observaron diferencias de rendimiento en función del grupo de consumo de alcohol (García-Moreno *et al.*, 2009).

Estos resultados, a pesar de cierta debilidad en los criterios de exclusión empleados, sugieren que los jóvenes universitarios con consumo moderado o abusivo de alcohol durante el fin de semana (especialmente aquellos que presentan un patrón de consumo intensivo o BD) presentan dificultades de atención y en funciones ejecutivas, tales como el control inhibitorio, la flexibilidad cognitiva o la memoria de trabajo, funciones todas ellas relacionadas con el córtex frontal.

Recientemente, el mismo grupo de investigación llevó a cabo un estudio con el objetivo de comprobar si, de acuerdo con la hipótesis de daño prematuro que propone que las áreas cerebrales de alcohólicos sufren un deterioro similar al observado en la vejez, el patrón de consumo BD en jóvenes ocasiona alteraciones comparables a las encontradas en personas de edad adulta (Sanhueza, García-Moreno y Expósito, 2011). Para ello, conformaron tres grupos con jóvenes de una edad media en torno a los 19 años con distintos patrones de consumo de alcohol y otro de mayores de 65 años que no consumían alcohol. Los cuatro grupos quedaron conformados de la siguiente manera: un grupo de 21 jóvenes con un patrón BD (consumo de 8 o más UBEs, 6 o más para las mujeres, en una misma ocasión durante dos o tres horas), un grupo de 24 jóvenes con un consumo moderado de alcohol que no presentaban un patrón de consumo BD (consumo inferior de 8 o más UBEs, 6 o más para las mujeres, en una misma ocasión), un grupo de 20 jóvenes abstemios, y un grupo de 26 ancianos de más de 65 años sin deterioro cognitivo significativo (puntuación del Mini Mental ≥ 25) y que no consumían alcohol.

Los participantes fueron evaluados mediante una batería de pruebas neuropsicológicas similar a la de los estudios anteriores. Los resultados mostraron que los jóvenes bebedores (tanto los moderados como los que tenían un patrón BD) y los ancianos tuvieron una ejecución relativamente similar (lo cual apoyaría una hipótesis de envejecimiento prematuro), con un peor rendimiento que los abstemios en tareas relacionadas con funciones ejecutivas. Además, ambos grupos de consumo de alcohol presentaron diferencias entre ellos, con peor ejecución por parte de los jóvenes con un patrón BD que los consumidores moderados en alguna de las pruebas administradas, lo cual lleva a pensar que la cantidad de alcohol ingerida y el patrón de consumo son factores a tener en cuenta con relación al deterioro cognitivo (Sanhueza *et al.*, 2011).

Por último, nuestro grupo de investigación, en la Universidad de Santiago de Compostela (USC), está llevando a cabo un estudio longitudinal para valorar mediante pruebas neuropsicológicas y psicofisiológicas el funcionamiento neurocognitivo de jóvenes universitarios con un patrón de consumo BD. La primera evaluación se llevó a cabo con jóvenes estudiantes universitarios de primer curso (18-19 años) y las dos evaluaciones de seguimiento posteriores se han realizado con un intervalo temporal entre ellas de 2 años. En el momento actual del estudio ya se han analizado y publicado los datos transversales, tanto neuropsicológicos como psicofisiológicos de la primera evaluación. Los datos recogidos en la segunda evaluación están siendo analizados y se está terminando de realizar la tercera evaluación de seguimiento. Los resultados de las pruebas neuropsicológicas aplicadas en la primera evaluación serán comentados a continuación, mientras que la evaluación psicofisiológica, mediante Potenciales Evocados (PEs), constituye la parte empírica de esta tesis doctoral.

La primera evaluación neuropsicológica contó con una muestra de 122 jóvenes, entre 18 y 19 años, seleccionados entre los estudiantes de primer curso de la USC que cumplieron unos estrictos criterios de exclusión. Los participantes fueron clasificados como BD si informaban de un consumo de 6 ó más bebidas alcohólicas en una única ocasión al menos una vez al mes y consumo de 3 ó más bebidas por hora durante esos episodios. Aquellos que informaban de que nunca consumían 6 o más bebidas en una única misma ocasión o lo hacían con una frecuencia inferior a una vez al mes y consumo inferior a 3 bebidas por hora, fueron clasificados como No BD. Los grupos quedaron conformados por 62 participantes en el grupo BD (30 mujeres) y 60 en el grupo No BD (29 mujeres). La batería neuropsicológica contó con las siguientes pruebas: Test de Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey (AAVR), Textos I y II (WMS-III), Escenas I y II (WMS-III), Dígitos de la tercera edición de la Escala de Wechsler para Adultos revisada (WAIS-III), Localización Espacial (WMS-III), SOPT, D2, Fluencia Verbal fonológica (PMR) y semántica (animales), Mapa del Zoo y Búsqueda de Llaves de la batería neuropsicológica *Behavioral Assessment of Dysexecutive Syndrome* (BADS), WCST-3 y el IGT.

El primer informe publicado tuvo como objetivo valorar el aprendizaje y la memoria declarativa, funciones claramente afectadas por el consumo de alcohol en jóvenes y relacionadas directamente con el funcionamiento del córtex temporomedial e hipocampo. Para ello, se analizaron los resultados obtenidos en las pruebas AAVR y en las traemas de Textos I – II y Escenas I- II de la WMS-III. Los resultados mostraron que los BD

recordaron menos palabras en la lista, presentaron una mayor interferencia proactiva en el AAVR y tuvieron una peor ejecución en el subtest de textos del WMS-III, tanto en recuerdo inmediato como demorado. Además esta peor ejecución de dichas tareas por parte del grupo BD no parece ser el resultado de las diferencias entre los grupos en sus capacidades intelectuales generales, el consumo de cannabis ocasional, edad de inicio de consumo de alcohol o el estatus socioeconómico familiar, variables que fueron controladas a través de regresiones múltiples. No hubo diferencias entre grupos en el subtest de escenas, por lo que no hay indicio de afectación de la memoria declarativa visoespacial, y no se encontraron diferencias relacionadas con el sexo en ninguna prueba (Parada *et al.*, 2011b).

Por lo tanto, los resultados mostraron que los BD (independientemente del sexo) presentan dificultades en memoria episódica declarativa verbal, lo cual sugiere alteraciones en el funcionamiento del córtex temporomedial e hipocampo, tal y como han informado otros estudios con jóvenes universitarios BD (Scaife y Duka, 2009; Schweinsburg *et al.*, 2010), y es consistente con la particular vulnerabilidad del hipocampo adolescente a los efectos neurotóxicos del alcohol mostrado tanto en estudios animales como humanos expuestos en apartados anteriores.

Además, los resultados también mostraron una mayor susceptibilidad a la interferencia proactiva en el AAVR, que depende de la corteza prefrontal y podría estar indicando la presencia de anomalías en el funcionamiento de este área, tal y como han informado otros estudios con jóvenes universitarios BD (García-Moreno *et al.*, 2008; García-Moreno *et al.*, 2009; Squeglia *et al.*, 2011).

El segundo informe publicado tuvo como objetivo valorar las funciones ejecutivas. Para ello, se analizaron los resultados obtenidos en las pruebas WAIS-III (Dígitos), SOPT, PMR, BADS (Mapa del Zoo y Búsqueda de Llaves) y WCST-3. Los resultados mostraron que los BD mostraron un desempeño inferior en la prueba de Dígitos (orden inverso) y mayor número de respuestas perseverativas en el SOPT. Aunque en este trabajo no fueron excluidos los consumidores esporádicos u ocasionales de cannabis, los resultados se mantuvieron una vez retirados, lo cual indica que el efecto encontrado no está influenciado o modulado por este factor. Por otro lado, aunque inicialmente se apreciaron algunas diferencias de sexo en la prueba de dígitos (memoria de trabajo), estas desaparecieron al excluir a los sujetos consumidores de cannabis (Parada *et al.*, 2012).

La peor ejecución de los BD en la prueba de dígitos en orden inverso indica que estos sujetos presentan menor capacidad de retener y manipular la información en la memoria de trabajo verbal. Además, que los BD presentaran mayor número de perseveraciones en el SOPT, una tarea que mide la capacidad de controlar la respuestas autogeneradas en la memoria de trabajo, refleja dificultades en la supervisión de la estrategia empleada para resolver la tarea de memoria de trabajo adecuadamente. Sin embargo, las funciones ejecutivas de planificación y flexibilidad cognitiva, valoradas por las pruebas PMR, WCST-3 y las pruebas del Mapa del Zoo y Búsqueda de Llaves de la batería neuropsicológica BADS, no parecen estar afectadas.

Por lo tanto, estos resultados sugieren que los jóvenes universitarios con un patrón de consumo BD presentan peor ejecución en tareas que requieran habilidades ejecutivas relacionadas con el funcionamiento del córtex prefrontal dorsolateral (principalmente memoria de trabajo) y son consistentes con otros estudios neuropsicológicos que han valorado las funciones ejecutivas en jóvenes con un patrón de consumo BD (Hartley *et al.*, 2004; García-Moreno *et al.*, 2008; García-Moreno *et al.*, 2009; Scaife y Duka, 2009; Townshend y Duka, 2005).

A modo de resumen, a pesar de las diferencias en las tareas administradas y en los criterios de clasificación de BD, la revisión de la literatura publicada hasta la fecha indica que los jóvenes y adolescentes que presentan un patrón de consumo BD muestran, frente a no consumidores o bebedores sociales sin un patrón BD, menor rendimiento neuropsicológico en tareas que evalúan funciones cognitivas como el control inhibitorio, atención sostenida, flexibilidad cognitiva, planificación, toma de decisiones, aprendizaje, memoria de trabajo visual y verbal, así como memoria declarativa episódica visual y verbal. Aunque los resultados son en algún caso inconsistentes (memoria de trabajo visoespacial, planificación y flexibilidad cognitiva) y exigen un estudio más exhaustivo y riguroso, parece claro que los jóvenes y adolescentes con un patrón BD presentan afectación en las funciones ejecutivas (principalmente en la memoria de trabajo), en la atención y en procesos de aprendizaje y memoria declarativa, funciones directamente relacionadas con el funcionamiento e integridad del córtex prefrontal, aunque también del córtex temporomedial e hipocampo. En cuanto al sexo, en general, no se ha informado de interacciones significativas entre sexo y patrón de consumo (Heffernan *et al.*, 2010; Johnson *et al.*, 2008; Parada *et al.*, 2011b, 2012; Sanhueza *et al.*, 2011), y en los casos en los que se han observado diferencias sexuales, los resultados han sido incongruentes:

algunos estudios han mostrado mayores dificultades entre los mujeres BD (Scaife y Duka, 2009; Townshend y Duka, 2005) y algún otros entre los hombres BD (Hartley *et al.*, 2004).

La realización de estudios longitudinales con un mayor control de variables, como el realizado por nuestro grupo, deberá ayudar a esclarecer cuáles son la consecuencias neurocognitivas de mantener un patrón de consumo intensivo, qué tipo de trayectoria hacia problemas clínicos relacionados con el consumo abusivo de alcohol traza este patrón y si los efectos son o no reversibles con el retorno a niveles de consumo moderados o bajos.

En la tabla 8 se resumen los estudios neuropsicológicos con adolescentes y jóvenes adultos con un patrón BD revisados en este apartado.

Tabla 8. Resumen de los estudios neuropsicológicos con adolescentes y jóvenes con un patrón BD.

| ESTUDIO | MUESTRA | CRITERIO BD | CRITERIOS EXCLUSIÓN | PRUEBAS | RESULTADOS |
|------------------------------------|--|--|---------------------|---|---|
| García-Moreno <i>et al.</i> , 2008 | 62 universitarios (52 ♀) (media edad: 18 años) -20 abusivos. -20 moderados. -22 abstemios. | -Consumidores abusivos: 5 ó más UBEs por noche. -Consumidores moderados: 4 o menos UBEs por noche. -Abstemios. | No constan. | TAVEC, WMS-III (Digitos y Cubos de Corsi) Stroop, Torre de Hanoi, Recitado de Series (numéricas). | Los consumidores moderados y abusivos presentaron más intrusiones, perseveraciones y falsos positivos en el TAVEC y peor rendimiento en Dígitos, Cubos de Corsi, Recitado de Series y Stroop. |
| García-Moreno <i>et al.</i> , 2009 | 52 universitarias 1 ^{er} curso (media edad: 18 años) -17 abusivas. -18 moderadas. -17 abstemias. | -Consumidores abusivos: 5 ó más UBEs por noche. -Consumidores moderados: 4 ó menos UBEs por noche. -Abstemios. | No constan. | TAVEC, WMS-III (Digitos y Cubos de Corsi) Stroop, Torre de Hanoi, TRVB, Recitado de Series (numéricas). | Las consumidoras moderadas y abusivas presentaron más intrusiones, perseveraciones y falsos positivos en el TAVEC y peor rendimiento en Dígitos, Cubos de Corsi, Recitado de Series, Stroop y TAVEC. |
| Goudriaan <i>et al.</i> , 2007 | 200 universitarios (100 ♀) (19-20 años): -50 BD ligero: BD 1 vez al mes o ninguna. -50 BD moderado: BD 2-3 veces al mes. -50 BD incrementado: de leve a moderado. -50 BD crónico: BD 2-3 veces a la semana. | BD: Consumo de 5 ó más UBEs en una misma ocasión en los últimos 30 días. | No constan. | IGT original, ImpSS, BIS | Los BD crónicos presentaron desempeño inferior a los BD ligeros en toma de decisiones. La relación observada entre BD y toma de decisiones es independiente de la impulsividad y parece atribuirse a la edad temprana de inicio del BD, no a la edad de inicio de consumo de alcohol en general. |
| Hartley <i>et al.</i> , 2004 | 27 universitarios (18 - 23 años): -14 BD (5 ♀) -13 abstemios (7 ♀) | -BD: Consumo >10 UBEs por ocasión y BD score >24. -No BD: Abstemios | No constan. | PASAT, CANTAB (Pattern/Spatial Recognition Memory task, Spatial Working Memory task, Stocking of Cambridge, Intra-Extra Dimensional Set Shift), memoria verbal y visoespacial | Peor rendimiento en pruebas de atención (PASAT), planificación (Stocking of Cambridge) y memoria visoespacial demorada en los BD. Mayor TR de los hombres BD en la subarea Spatial Recognition Memory en comparación con las mujeres BD. |

(continúa)

Tabla 8. Resumen de los estudios neuropsicológicos con adolescentes y jóvenes con un patrón BD (continuación).

| ESTUDIO | MUESTRA | CRITERIO BD | CRITERIOS EXCLUSIÓN | PRUEBAS | RESULTADOS |
|-------------------------------|--|---|---|--|---|
| Heffeman <i>et al.</i> , 2010 | 50 universitarios (17-19 años): - 21 BD (14 ♀) - 29 No BD (24 ♀) | -BD: Consumo de 8 ó más UBEs por ocasión (6 ó más en las mujeres) al menos 2 veces por semana. -No BD: Consumo de 8 ó más UBEs por ocasión (6 ó más en las mujeres) menos de 2 veces por semana. | Consumo de tabaco, cannabis o éxtasis. | PRMQ PRVP | Menor recuerdo de combinaciones de acciones con lugares en la tarea PRVP en los BD. No diferencias en los lapsus de memoria prospectiva autoinformados. |
| Johnson <i>et al.</i> , 2008 | 207 estudiantes (media edad: 16 años) -22 BD (9 ♀). -45 bebedores ocasionales en el último mes (19 ♀). -53 bebedores ocasionales no en el último mes (26 ♀). -87 abstemios (50 ♀). | -BD: Consumo de 4 ó más UBEs por ocasión al menos una vez en último mes. -Bebedores ocasionales en el último mes. -Bebedores ocasionales, no en el último mes. -Abstemios. | No constan. | IGT original Variante IGT SOPT | Los BD mostraron peor rendimiento que los abstemios en la prueba IGT original, pero no en la variante del IGT. No se observaron diferencias entre ningún grupo en la prueba SOPT. |
| Parada <i>et al.</i> , 2011b | 122 universitarios de 1º curso (18-19 años) -62 BD (30 ♀). -60 No BD (29 ♀). | -BD: Consumo de 6 ó más UBEs por ocasión al menos una vez al mes y consumo de 3 ó más bebidas/hora. -No BD: Consumo de 6 ó más UBEs por ocasión menos de una vez al mes y consumo de 2 o menos bebidas/hora. | Trastornos neurológico o psicopatológico, TCE; consumo regular de drogas ilegales y/o medicación psicoactiva; hª familiar de primer grado de alcoholismo o de primer y 2º grado de trastorno psicopatológico mayor. | AAVR WMS-III (Textos I – II y Escenas I- II) | Los BD recordaron menos palabras en la lista de las interferencias junto a una mayor interferencia proactiva en el AAVR. Además, tuvieron peor ejecución en el subtest de textos del WMS-III, tanto en recuerdo inmediato como demorado. No diferencias de sexo. |
| Parada <i>et al.</i> , 2012 | 122 universitarios de 1º curso (18-19 años) -62 BD (30 ♀). -60 No BD (29 ♀). | -BD: Consumo de 6 ó más UBEs por ocasión al menos una vez al mes y consumo de 3 ó más bebidas/hora. -No BD: Consumo de 6 ó más UBEs por ocasión menos de una vez al mes y consumo de 2 o menos bebidas/hora. | Trastornos neurológico o psicopatológico, TCE; consumo regular de drogas ilegales y/o medicación psicoactiva; hª familiar de primer grado de alcoholismo o de primer y 2º grado de trastorno psicopatológico mayor. | WAIS-III (Dígitos), SOPT, PMR, BADS (Mapa del Zoo y Búsqueda de Llaves), WCST-3. | Desempeño inferior en Dígitos (orden inverso) y mayor número de respuestas perseverativas en SOPT de los BD. Interacción entre sexo y patrón de consumo en Dígitos (orden inverso): Los varones BD mostraron menor rendimiento que los varones No BD y las mujeres BD. |

(continúa)

Tabla 8. Resumen de los estudios neuropsicológicos con adolescentes y jóvenes con un patrón BD (continuación).

| ESTUDIO | MUESTRA | CRITERIO BD | CRITERIOS EXCLUSIÓN | PRUEBAS | RESULTADOS |
|--------------------------|---|--|---|---|---|
| Sanhueza et al., 2011 | -21 BD (13 ♀) (19±1,2 años) -24 No BD (13 ♀) (19±1,4 años) -20 abstemios (12 ♀) (18,8±1,7 años) -26 ancianos (15 ♀) (69,3±4,8 años). | -BD: Consumo de 8 ó más UBEs (6 ó más para las mujeres) por ocasión en 2-3 h. -No BD: Consumo de menos de 8 UBEs (6 para las mujeres) por ocasión en 2-3 h. | Trastornos neurológicos; consumo regular de drogas ilegales y/o medicación psicoactiva; hª familiar de 1º y 2º grado de alcoholismo o de 1º y 2º grado de trastorno psicopatológico mayor. | TAVEC; WMS-III (Dígitos y Cubos de Corsi) Stroop, Torre de Hanoi, TRVB. | Resultados similares (peores que los abstemios) de los jóvenes con consumo de alcohol y ancianos en Stroop, Torre de Hanoi, Dígitos y Cubos de Corsi. Peor desempeño en el TAVEC de los BD que los No BD o abstemios. |
| Scalfe y Duka, 2009 | 60 universitarios (18-29 años; media de 20,6 años) -30 BD (12 ♀) -30 No BD (17 ♀) | -BD: BD score >24 -No BD: BD score ≤16 | Hª personal o síntomas actuales de enfermedades mentales, enfermedades neurológicas, dependencia de drogas o alcohol. Uso de drogas recreacionales 1 semana antes o medicación psicoactiva en 48 h. previas. | CANTAB (Paired Associates Learning, Spatial Working Memory task, Intra-extra Dimensional Set Shift, Reaction Time Test) | Los BD fueron más rápidos en la prueba de velocidad de respuesta motora y la prueba de memoria y aprendizaje visual. Peor ejecución y mayor número de errores de las mujeres BD en la Spatial Working Memory task, Intra-extra Dimensional Set Shift. |
| Towshend y Duka, 2005 | 100 jóvenes (18-30 años; media de 20,9 años): -BD: 38 (15 ♀). -No BD: 34 (21 ♀). | -BD: BD score >24 -No BD: BD score ≤16 | Hª personal o síntomas actuales de enfermedades mentales, enfermedades neurológicas o dependencia de drogas o alcohol. Uso de drogas recreacionales 1 semana antes o medicación psicoactiva en 48 h. previas. | CANTAB (Matching to Sample Visual Search task, Spatial Working Memory task) GDS (Visual Vigilance task) | Menor TR de los BD en la tarea de búsqueda visual. Peor rendimiento de las mujeres BD en la Spatial Working Memory task y GDS que las mujeres No BD. |
| Weissenborn y Duka, 2003 | 50 jóvenes (18-34 años; media de 21,8 años) -23 BD: 14 placebo (8 ♀) y 9 alcohol (5 ♀). -27 No BD: 12 placebo (3 ♀) y 15 alcohol (7 ♀). | -BD: BD score >24 -No BD: BD score ≤16 | Hª personal o síntomas actuales de enfermedades mentales, enfermedades neurológicas o dependencia de drogas o alcohol. Uso de drogas recreacionales 1 semana antes o medicación psicoactiva en 48 h. previas. | CANTAB (Tower of London, Spatial Working Memory task, Pattern/Spatial recognition task) | Peor rendimiento de los BD (tanto del grupo placebo como control) en la ejecución de las tareas de memoria de trabajo espacial y reconocimiento de figuras. |

Nota. AAVR (Test de Aprendizaje Auditivo-Verbal de Rey); AUQ (Alcohol Use Questionnaire); BADS (Behavioral Assessment of Dysexecutive Syndrome); BD (Binge drinking); BIS (Barratt Impulsivity Scale); CANTAB (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery); GDS (Gordon Diagnostic System) IAT (Implicit Association Test); IG-T (Iowa Gambling Test); ImpSS (Impulsive Sensation Seeking Scale); PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test); PMR (prueba de fluencia verbal fonológica); PRMQ (Prospective and Retrospective Memory Questionnaire); PRVP (Prospective Remembering Video Procedure); SNC (Sistema Nervioso Central); SOPT (Self-ordered Pointing Task); TAVEC (Test de Aprendizaje Verbal Española-Completeness); TCE (Traumatismo craneoencefálico); TRVB (Test de Retención Visual de Benton); TR (Tiempo de Reacción); UBE (Unidad de Bebida Estándar); UPPS (Impulsive Behavior Scale); WAIS-III (Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos, tercera edición); WCST-3 (Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin - 3); WMS-III (Escala de Memoria de Wechsler, tercera edición).
BD score*: puntuación obtenida de las respuestas a los ítems 10 (rapidez de consumo - media de bebidas/hora), 11 (cantidad de borracheras en los últimos 6 meses) y 12 (% de borracheras en días de consumo) del AUQ (Mehrabian and Russell, 1978) después de aplicar la siguiente fórmula (4 * (Item 10) + Item 11 + 0.2 * (Item 12) (Townshend and Duka, 2000).

6. Estudios mediante potenciales evocados

Si bien las técnicas de neuroimagen funcional (gracias a su excelente resolución espacial) y las pruebas neuropsicológicas (gracias a la exploración estandarizada del rendimiento cognitivo) constituyen excelentes instrumentos para definir las regiones cerebrales y los procesos cognitivos involucrados en una tarea particular, son limitadas a la hora de aportar información sobre la dimensión temporal en la que ambos (procesos y activación regional) tienen lugar. Las técnicas electroencefalográficas permiten salvar este escollo pues aportan información en el rango de milisegundos de la actividad que está teniendo lugar en el cerebro.

Los PEs proporcionan una medida directa y no invasiva (el registro de la actividad eléctrica cerebral se realiza mediante electrodos de superficie colocados sobre el cuero cabelludo) del curso temporal de la actividad cerebral y se definen como fluctuaciones de voltaje apreciables a través del electroencefalograma (EEG) que están asociadas temporalmente a la ocurrencia de estímulos sensoriales, motores o a sucesos cognitivos (para una revisión véase Picton *et al.*, 2000).

En los siguientes apartados de este capítulo se revisará la literatura científica relativa al consumo de alcohol mediante este tipo de estudios. En el primero de ellos, se resumirá la larga tradición de estudios de PEs con alcohólicos crónicos. En el segundo, se describirán y analizarán los escasos estudios de PEs que hasta la fecha han estudiado a jóvenes y adolescentes de la población general con un patrón BD.

6.1. Estudios con alcohólicos crónicos

El estudio de pacientes alcohólicos mediante la técnica de los PEs a lo largo de varias décadas ha demostrado su utilidad para la caracterización neurofisiológica del alcoholismo y para la evaluación del deterioro funcional del SNC de estos sujetos.

En este tipo de estudios se suelen registrar los PEs de personas diagnosticadas de dependencia al alcohol, después de permanecer abstinentes el tiempo suficiente para que

desaparezca la hiperexcitabilidad transitoria típica del síndrome de abstinencia (aproximadamente después de los primeros quince días sin consumo). Además, el registro tras varios meses de abstinencia permite observar las alteraciones psicofisiológicas que son reversibles y las que permanecen.

Los resultados de estos estudios han demostrado consistentemente que los alcohólicos crónicos presentan anomalías en distintos componentes de los PEs. De todas ellas, la alteración observada más frecuentemente es la demora en componentes auditivos de latencia corta y la reducción de la amplitud de P3b (para una revisión véase Campanella *et al.*, 2009; Porjesz *et al.*, 2005). Es importante señalar que la mayor parte de estos estudios se han realizado con muestras exclusivamente de varones, y aquellos que han incluido mujeres suelen presentar resultados menos concluyentes y mayor variabilidad (v.g. Cristini, Fournier, Timsit-Berthier, Bailly y Tijus, 2003).

P300 o P3 es una onda positiva que aparece entre los 300 y los 600 ms. tras la presentación de un estímulo, tanto en la modalidad visual como en la auditiva. No constituye un fenómeno único, sino que depende de la demanda que la tarea pone en juego y está compuesto por al menos dos componentes, conocidos como P3a y P3b (para una revisión véase Polich, 2007; Polich y Criado, 2006). El primero presenta una distribución frontocentral, con una latencia entre los 280 y los 350 ms., y ha sido propuesto como un índice del cambio involuntario de la atención, pues aparece ante estímulos novedosos o inesperados con independencia de su relevancia para la tarea (Courchesne, Hillyard y Galambos, 1975). Por su parte, P3b, también conocido como P300 o simplemente P3, tiene sus valores máximos en regiones centroparietales y una latencia mayor, normalmente comprendida entre los 300 y los 600 ms., y aparece cuando se detecta un estímulo que resulta relevante para la tarea que se está realizando. Mientras el significado funcional de P3a ha sido bien establecido, el de P3b es causa todavía de polémica. Si bien se acepta su relación con la memoria de trabajo y que su latencia constituye un índice indirecto del tiempo que necesita el sujeto para evaluar el estímulo, existe un intenso debate en torno al significado funcional de la amplitud del componente (para una revisión véase Kok, 2001; Picton, 1992; Polich, 2007; Polich y Criado, 2006).

Una de las interpretaciones cognitivas más aceptadas sigue siendo la hipótesis de la actualización del contexto de la memoria de trabajo propuesta por Donchin en los años ochenta (Donchin, 1981; Donchin y Coles, 1988), según la cual P3b reflejaría la activación

de un mecanismo de procesamiento responsable de actualizar o revisar las representaciones de los estímulos en la memoria de trabajo.

La segunda de las interpretaciones más reconocidas es la hipótesis del cierre cognitivo o cese del procesamiento de los estímulos (Verleger, 1988, 1997), que postula que, una vez detectado el estímulo relevante y comparado con la representación previa que de éste tiene el sujeto, tiene lugar el cese de la operación mental inhibiendo así la actividad neural implicada en la operación mnésica cuyo reflejo sería el componente P3b. Derivada de esta hipótesis surge la concepción de la amplitud de P3b como índice de la inhibición de la atención y la respuesta a los estímulos irrelevantes que el sujeto debe ignorar para responder eficazmente al estímulo relevante (Birbaumer, Elbert, Canavan y Rockstroh, 1990; Klimesch, Doppelmayr, Schwaiger, Winkler y Gruber, 2000).

Parece pues que el componente P3b no tiene un significado único, sino que más bien estaría íntimamente relacionado con el tipo de tarea empleada y los procesos cognitivos implicados. Un hecho comprobado y aceptado, independientemente de la interpretación, es que la amplitud y latencia del componente varían en función de la tarea a realizar, cuanto mayor es la complejidad de la tarea, menor es su amplitud y mayor su latencia (para una revisión véase Picton, 1992; Polich, 2007).

El estudio de este componente en población alcohólica tienen una larga tradición. En su inicio (en los años 80) hubo una cierta controversia entre el grupo de Pfefferbaum, que informaba de latencias significativamente mayores en alcohólicos, y el grupo de Begleiter, que informaba de un decremento significativo de la amplitud. Sin embargo, estudios posteriores mostraron que en alcohólicos crónicos se dan tanto amplitudes reducidas (Emerson, Dustman, Shearer y Chamberlin, 1987) como latencias demoradas (Cadaveira *et al.*, 1991) de P3b. Desde entonces, se ha constatado de forma frecuente una amplitud reducida y una demora de la latencia del componente P3b, particularmente en regiones parietales, donde su amplitud es máxima (para una revisión véase Campanella *et al.*, 2009; Polich y Criado, 2006; Porjesz *et al.*, 2005). Esta anomalía, que aparece tanto en tareas auditivas como visuales (aunque es más pronunciada ante los estímulos visuales) ha sido observada mediante las tareas clásicamente utilizadas para registrar este componente, como son la tarea *oddball*, la tarea de ejecución continua o el paradigma Go-NoGo. Además de las alteraciones en la latencia y la amplitud de P3, mediante estos paradigmas se ha mostrado que los alcohólicos presentan diferencias topográficas en los patrones de activación durante la realización de las tareas así como una pobre discriminación

electrofisiológica entre condiciones en comparación con sujetos control (para una revisión véase Campanella *et al.*, 2009; Porjesz *et al.*, 2005).

Todo ello se ha interpretado como producto de un enlentecimiento en el procesamiento de la información, reflejado en la mayor latencia de P3, y una disfunción en los procesos inhibitorios, en donde una menor amplitud de P3 sería el reflejo de un endeble control inhibitorio (Cohen, Porjesz, Begleiter y Wang, 1997; Begleiter y Porjesz, 1999) y la necesidad de emplear redes neurales alternativas, apreciable en la anómala distribución topográfica (Campanella *et al.*, 2009). Además, algunos estudios también han relacionado la reducción de la amplitud de P3 con los déficits de memoria de trabajo (Zhang, Begleiter y Porjesz, 1997) o las disfunciones ejecutivas (George, Potts, Kothman, Martin y Mukundan, 2004) que sufren los alcohólicos.

Sin embargo, la relación entre el consumo de alcohol y las anomalías en P3b es compleja. Se ha propuesto que, más que una consecuencia del consumo crónico de alcohol, la reducción de la amplitud del componente P3b es un endofenotipo (Gottesman y Gould, 2003), o un marcador de riesgo de transmisión genética para el alcoholismo (Hesselbrock, Begleiter, Porjesz, O'Connor y Bauer, 2001; Iacono, Carlson, Malone y McGue, 2002), independiente del consumo de alcohol de por vida (Pfefferbaum, Ford, White y Mathalon, 1991). Así, se ha asociado con el riesgo para el alcoholismo a través de una gran variedad de tareas experimentales y de poblaciones clínicas y no-clínicas, incluidos niños y adolescentes con alta densidad familiar de alcoholismo antes de la exposición al alcohol (para una revisión véase Polich, 2004; Porjesz *et al.*, 2005). Además, diversos estudios han relacionado la disminución de la amplitud de P3b con la presencia del alelo A1 del gen DRD2 (Berman y Noble, 1997; Hill *et al.*, 1998), el cual interviene en la función del receptor dopaminérgico D2, y se ha constatado como un marcador biológico al alcoholismo y otras adicciones (para una revisión véase Nacher, 2000).

Las anomalías electrofisiológicas en P3b, si bien son las más estudiadas, no son las únicas observadas en los alcohólicos crónicos. Así, en algunos estudios sobre alcoholismo también se ha informado de la presencia de alteraciones en otros PE cognitivos, tales como N2 o P3a, aunque de manera mucho menos consistente y con resultados más controvertidos.

Como se ha comentado en párrafos anteriores, P3a es un subcomponente frontocentral de P300 que refleja los procesos de atención involuntaria relacionados con el córtex frontal y es un índice de la respuesta de orientación ante estímulos novedosos o

distractores (para una revisión véase Polich, 2004). Por su parte, N2 es un componente negativo frontocentral con una latencia en torno a los 200 ms. relacionado con procesos atencionales voluntarios y la categorización estimular (Fitzgerald y Picton, 1983; Näätänen y Picton, 1986).

Existen pocos estudios que hayan investigado la alteración de los parámetros de P3a en pacientes alcohólicos. Además, los resultados de las distintas investigaciones son controvertidos y poco concluyentes debido, entre otros factores, al empleo de diferentes contextos estímulares (Comerchero y Polich, 1999; Katayama y Polich, 1998). Mientras un estudio encuentra demora en la latencia de P3a (Biggins, Mackay, Poole y Fein, 1995), otros encuentran decremento de su amplitud (Hada, Porjesz, Begleiter y Polich, 2000; Reamulto, Begleiter, Odencratz y Porjesz, 1993; Rodríguez Holguin, Porjesz, Chorlian, Polich y Begleiter, 1999) y aún alguno encuentra incremento de esta amplitud (Polo *et al.*, 2003).

En cuanto al componente N2, muy pocos estudios han encontrado anomalías en él, y los que lo han hecho no son coincidentes. Porjesz, Begleiter, Bihari y Kissin (1987) encontraron demoras de su latencia en alcohólicos crónicos en una tarea *oddball* visual; sin embargo este resultado no ha sido replicado en ningún estudio posterior. En cuanto a la amplitud, Olbrich y cols. han encontrado un incremento de la amplitud de N2 en alcohólicos crónicos en una tarea *oddball* auditiva (Olbrich, Maes, Grann, Hagenbuch y Feige, 2000) y visual (Olbrich *et al.*, 2002); sin embargo, un estudio posterior de Cristini *et al.* (2003), en el que también fueron incluidas mujeres, informó del efecto contrario: menor amplitud en la modalidad auditiva, y ausencia de diferencias con los controles en la visual.

Con respecto a la recuperación de las alteraciones psicofisiológicas provocadas por el consumo crónico de alcohol, se ha podido comprobar que la abstinencia prolongada conlleva una recuperación parcial de los PEs afectados: algunos de los parámetros que presentan anomalías al inicio de la abstinencia se normalizan y se recuperan, mientras que otros permanecen afectados aunque con menor intensidad. Porjesz y Begleiter (1993) informaron de que alcohólicos abstinentes entre tres y diez años seguían presentando menores amplitudes de P3b. Esta resistencia a la recuperación de la amplitud de P3b es otro de los factores que ha llevado a pensar que la reducción de este componente podría ser previa al consumo y no consecuencia de éste.

Por último, señalar que en cuanto a bebedores sociales no dependientes del alcohol, un estudio, de Bijl, Bruin, Bocker, Kenemans y Verbaten (2005), no encontró

diferencias significativas ni en la latencia ni en la amplitud de P3b entre adultos bebedores ligeros (6 UBEs/semana), moderados (entre 6 y 20 UBEs/semana) y altos (entre 21 y 52 UBEs/semana), ni en la modalidad visual ni en la auditiva, pero sí que observó diferencias entre ellos y los bebedores excesivos (más de 60 UBEs/semana) con dependencia al alcohol.

Son necesarias más investigaciones que manejen otros factores relevantes (patrón de consumo, edad de los consumidores, etc.) y empleen distintos paradigmas experimentales, para poder conocer exactamente los efectos del alcohol en bebedores sociales. Sin embargo, recientemente, un estudio de Oddy y Barry (2009) en el que se empleó una tarea Go/Nogo ha mostrado que bebedores sociales “duros” (más de 23 UBEs/mes) presentan una reducción de P3-Nogo, en comparación con bebedores sociales ligeros (menos de 10 UBEs/semana), lo que sugiere, según los autores, que consumos de alcohol no extremadamente elevados en bebedores sociales que no presentan dependencia alcohólica pueden provocar alteraciones electrofisiológicas relacionadas con el procesamiento inhibitorio.

A modo de resumen, los estudios psicofisiológicos mediante la técnica de los PEs tienen una larga tradición en la evaluación de población alcohólica adulta, y han evidenciado la presencia de anomalías en distintos componentes de los PEs. Entre todos ellos destaca por su consistencia entre diferentes investigaciones la reducción de la amplitud de P3b, que persiste a pesar de una abstinencia prolongada (a diferencia de anomalías en otros componentes de los PEs) y también está presente en niños y adolescentes hijos de alcohólicos, lo cual ha llevado a argumentar la posibilidad de que se trate de un marcador de riesgo al alcoholismo más que una consecuencia del consumo crónico de alcohol.

6.2. Estudios con jóvenes y adolescentes con un patrón BD

En cuanto a estudios que analicen la actividad eléctrica cerebral durante la ejecución de tareas cognitivas en jóvenes y adolescentes con un patrón de consumo BD, hasta la fecha tan sólo tenemos constancia de 3 trabajos, dos mediante la técnica de los PEs y otro mediante el análisis de frecuencias del EEG.

En el primero de ellos, Ehlers et al. (2007) analizaron la respuesta eléctrica cerebral de 125 jóvenes adultos de entre 18 y 25 años de las reservas indias californianas ante una tarea de discriminación facial de expresiones emocionales. Los jóvenes fueron

clasificados en tres grupos: un grupo control formado por 36 participantes (21 mujeres), un grupo de 30 BD sin historia de dependencia de otras drogas (15 mujeres), los cuales presentaban un patrón BD de manera habitual durante la adolescencia (consumo medio de más de 5 bebidas por ocasión antes de los 18 años); y 59 BD con dependencia de otras drogas según criterios del DSM III-R (37 mujeres). La tarea empleada consistió en pulsar una tecla cuando aparecieran en la pantalla del ordenador fotografías de caras alegres y tristes pero no neutras.

Tras un análisis de componentes principales de la respuesta electrofisiológica se analizaron dos subcomponentes de P300: un componente temprano en torno a los 350 ms. que se pudo observar en regiones frontales, el cual los autores asociaron con P3a, y un componente tardío en torno a los 450 ms. más centroparietal, que fue identificado como P3b.

El grupo BD presentó menor latencia del componente temprano (P3a) que el grupo control en respuesta a todos los tipos de expresión facial (alegre, triste y neutra), y el grupo con un patrón BD con dependencia de otras drogas, en respuesta a las expresiones faciales alegre y neutra. Los dos grupos BD no se diferenciaron entre sí. Además, la amplitud del componente tardío (P3b) fue significativamente menor en los dos grupos BD.

Los autores argumentaron que el acortamiento de la latencia del componente temprano (P3a) entre los jóvenes con un patrón BD durante la adolescencia parece indicar una activación más rápida del sistema de detección simple, lo cual podría estar relacionado con una mayor impulsividad por parte de estos sujetos tal y como se ha sido propuesto en algunos estudios neuropsicológicos (Townshend y Duka, 2005; Scaife y Duka, 2009). Además, los autores afirman que, teniendo en cuenta que en la literatura con alcohólicos crónicos la disminución en la amplitud de P3b ha sido atribuida a déficits en la regulación inhibitoria, la reducción de la amplitud del componente tardío (P3b) podría indicar una disfunción o demora en el desarrollo de los sistemas neurales inhibitorios entre los jóvenes con patrón BD durante la adolescencia.

Sin embargo, como en la mayor parte de los estudios comentados están presente importantes factores de confusión. No fueron excluidos los jóvenes con diagnóstico de AUD, trastorno de conducta o de personalidad antisocial e historia familiar de dependencia de alcohol, que de hecho tenían una presencia significativamente mayor en los grupos con un patrón BD durante la adolescencia que en el grupo control. Además, se observó que la historia familiar de alcoholismo actuó como un factor covariante significativo en el

decremento de la amplitud del componente tardío (P3b) observada en los jóvenes con un patrón de consumo BD durante la adolescencia, lo cual podría estar reflejando la predisposición genética al alcoholismo más que las consecuencias del patrón de consumo BD. Otras limitaciones de esta investigación tienen que ver con la captura retrospectiva mediante autoinforme de la historia de consumo adolescente o la falta de claridad a la hora de definir el patrón BD de los participantes. Por lo tanto, el estudio de Ehlers y cols. (2007), si bien inauguró la aplicación de los PEs al estudio de las posibles consecuencias del patrón BD, no aporta resultados sólidos a tener en cuenta.

La segunda investigación existente hasta la fecha con PEs en jóvenes y adolescentes con un patrón BD fue llevado a cabo por Maurage y cols. con estudiantes universitarios belgas y constituye un estudio test-retest. En él se realizó un importante esfuerzo de control de variables y se cumplieron unos estrictos criterios de selección. Los autores evaluaron las expectativas sobre el consumo de alcohol de estudiantes universitarios de primer curso (edad media de 18 años) sin historia de un patrón BD o un consumo alto de dicha sustancia. A continuación formaron dos grupos de acuerdo a las mismas: el grupo BD, con jóvenes con expectativas de alto consumo de alcohol (más de 20 bebidas por semana) en el siguiente curso; y el grupo No BD, con jóvenes con expectativas de bajo consumo de alcohol (menos de 3 bebidas por semana) en el siguiente curso. Cada grupo estuvo compuesto por 18 participantes (7 hombres y 11 mujeres) y se evaluó a los jóvenes de ambos grupos en ese momento y 9 meses después. En ambas evaluaciones, se registró el EEG mientras los participantes realizaban una tarea en la que debían decidir la valencia emocional de distintos estímulos auditivos semánticamente neutros, pero con una prosodia alegre o de enfado. Posteriormente, se analizaron los componentes P1, N2 y P3b de los PEs.

Aunque no se especifica concretamente un criterio de consumo para determinar el BD, sino que se determina la presencia de este patrón en base a unas expectativas de consumo comprobadas a posteriori, los consumos medios observados en los jóvenes que cumplieron sus expectativas y fueron incluidos en el estudio reflejaron claramente un patrón de consumo intensivo o BD (consumo medio durante los nueve meses entre la primera y segunda evaluación de 12.5 ± 4.5 UBEs en una misma ocasión 2.3 ± 1 veces a la semana).

Los resultados revelaron que, aunque los dos grupos no mostraron diferencias significativas en ninguna medida de ejecución de la tarea o electrofisiológica en la primera

evaluación (antes de que comenzaran a consumir grandes cantidades de alcohol y presentaran un patrón BD), sí las mostraron en la segunda evaluación, llevada a cabo 9 meses después. En ésta, los participantes que habían iniciado un patrón BD presentaron demora de la latencia en los componentes P1, N2 y P3b, en comparación con los participantes que no iniciaron ese patrón y presentaron un bajo consumo de alcohol, aunque no presentaron diferencias conductuales en la realización de la tarea. Además, los autores comprobaron que (a) el sexo no tuvo ningún efecto sobre la cantidad de alcohol consumida ni sobre las demoras de latencia observada en los distintos componentes; y (b) la cantidad de alcohol consumida correlacionaba positivamente con la demora de la latencia de los tres componentes (Maurage, Pesenti, Philippot, Joassin y Campanella, 2009).

Los autores argumentaron que la demora de la latencia de estos componentes observada en jóvenes con un patrón de consumo BD se correspondía con un retraso o enlentecimiento en el procesamiento perceptivo de la información auditiva (P1 y N2) y en procesos decisionales asociados con el cierre de procesamiento cognitivo previo a la respuesta motora (P3b), indetectable conductualmente.

Por lo tanto, este estudio ha puesto de manifiesto que un patrón de BD en jóvenes y adolescentes, aunque sea durante poco tiempo, puede provocar a corto plazo una marcada disfunción cerebral indetectable a través de medidas comportamentales. Sin embargo, estos resultados deben ser tratados con cierta cautela debido al tamaño reducido de la muestra y a que los trazados presentados en el estudio alertan de una baja razón señal/ruido que ponen en cuestión los resultados presentados. Por ello, son necesarios nuevos estudios para replicar y confirmar estos resultados.

Por último, en este apartado cabe mencionar un reciente estudio de Courtney y Polich (2010) llevado a cabo en la universidad de San Diego (California, EE.UU) que ha analizado el EEG en jóvenes universitarios con y sin patrón de consumo BD con una edad media en torno a los 20 años. Para ello, los autores clasificaron a los participantes en función del patrón de consumo de alcohol que mantenían por una media de tres años y formaron tres grupos con 32 participantes (16 mujeres) en cada uno de ellos: grupo No BD (consumo de 1 a 5 bebidas alcohólicas, de 1 a 4 para las mujeres, en 2 horas), grupo BD leve (consumo de 5 a 7 bebidas alcohólicas, de 4 a 6 para las mujeres, en 2 horas) y grupo BD intenso (consumo de 10 o más bebidas en 2 horas).

Los resultados mostraron que los BD intensos presentaron mayor potencia espectral que los No BD y los BD leves en las bandas delta (0-4 Hz) y beta rápida (20-35 Hz), un perfil de sincronización neural similar al observado en otros estudios entre alcohólicos crónicos adultos (Rangaswamy *et al.*, 2002; Saletu-Zyhlarz *et al.*, 2004). Los autores concluyeron que, aunque los participantes no presentaban ni AUD ni historia familiar de alcoholismo, el incremento de potencia de la banda beta rápida sugiere que los jóvenes con un patrón de consumo BD intenso pueden estar en riesgo de desarrollar dependencia al alcohol y podría ser un predictor de la incorporación a una trayectoria de alcoholismo, incluso en ausencia de antecedentes familiares.

En cuanto al sexo, aunque no se observó interacción del sexo con el patrón de consumo, sí se apreció que las mujeres presentaban una mayor potencia espectral de EEG en las bandas de frecuencia delta, theta y beta rápida y lenta, lo cual podría reflejar, según los autores, una mayor sensibilidad de las mujeres a altos niveles de consumo de alcohol en comparación con los hombres.

En definitiva, estos estudios psicofisiológicos informan de alteraciones en la actividad eléctrica cerebral, tanto espontánea (mayor potencia espectral en bandas delta y beta rápida), como ante demanda de discriminación emocional entre jóvenes expuestos a un patrón de consumo BD durante la adolescencia. Se constatan alteraciones en la latencia de distintos componentes de los PEs durante la ejecución de tareas de discriminación emocional, tanto visual (expresiones faciales) como auditiva (palabras), si bien con patrones diferentes. Sin embargo, debido a que estos estudios aún son muy escasos y presentan importantes diferencias de diseño y control de variables, poco se puede concluir sobre integridad de la actividad eléctrica cerebral evocada por tareas que desafíen a redes neurales y procesos cognitivos que han demostrado ser especialmente sensibles al patrón BD. A este vacío en la literatura científica se intentará dar una respuesta parcial con los trabajos incluidos en esta tesis.

A modo de resumen general, tomados en conjunto los resultados de los distintos tipos de estudios presentados en este apartado y el capítulo anterior, a pesar de las diferencias en las técnicas empleadas, en las tareas administradas y en los criterios de exclusión y de clasificación de BD, son indicativos de la presencia de anomalías neurocognitivas tempranas en los adolescentes y jóvenes con un patrón de consumo BD. Estas anomalías se aprecian tanto en medidas estructurales como funcionales y pueden ser diferentes, en ocasiones incluso mayores, que las observadas en adultos, y nos alertan de la

necesidad de analizar en mayor profundidad cómo son estas anomalías, bajo qué condiciones aparecen y cuál puede ser su evolución. Para ello, estudios longitudinales como el que en estos momentos estamos llevando a cabo en nuestro grupo de investigación, que incorporen y controlen en sus diseños variables potencialmente influyentes como el sexo, el policonsumo, la comorbilidad psiquiátrica, la presencia de trastorno por uso de alcohol u otras drogas o la historia familiar de alcoholismo, son necesarios para tener un conocimiento más preciso de las consecuencias de este patrón de consumo de alcohol en jóvenes y adolescentes.

II. PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO

Como se ha visto hasta aquí, el patrón BD en adolescentes y jóvenes ha despertado recientemente preocupación en la comunidad científica. En síntesis, la investigación con modelos animales ha demostrado el impacto neurocognitivo que este patrón de consumo puede tener a estas edades; los escasos estudios realizados en humanos vienen esencialmente a confirmar lo informado por investigación animal. Algunas estructuras cerebrales aún en maduración (córtex prefrontal e hipocampo) y los procesos que estas organizan (atención, memoria de trabajo y funciones ejecutivas) parecen diana especial de la acción del alcohol, y particularmente del patrón BD, y los efectos de esta sustancia podrían extenderse a largo plazo.

Sin embargo, el hecho de que la mayoría de estos estudios incluyan muestras con comorbilidad psiquiátrica o no controlen adecuadamente variables potencialmente influyentes como el consumo de otras sustancias psicoactivas, la vulnerabilidad genética al alcoholismo o el sexo, así como la ausencia de estudios longitudinales, suscitan dudas en cuanto a si los déficits neurocognitivos observados pueden ser explicados exclusivamente por el patrón BD o si se deben a otros factores.

El proyecto de investigación en el que se enmarca esta tesis doctoral pretende solventar las limitaciones de los estudios existentes hasta la fecha y caracterizar trayectorias y relaciones de causa-efecto para alcanzar un conocimiento más preciso al respecto de las consecuencias neurocognitivas del patrón BD en jóvenes. Para ello se diseñó un estudio de longitudinal con un especial cuidado en la selección de la muestra y un control exhaustivo de las variables potencialmente influyentes. El estudio constó de varias evaluaciones neuropsicológicas y electrofisiológicas (mediante la técnica de los PEs) a jóvenes estudiantes universitarios durante un período de cinco años.

La primera evaluación se llevó a cabo con jóvenes estudiantes universitarios de primer curso (18-19 años) y las dos evaluaciones de seguimiento posteriores se han realizado con un intervalo temporal entre ellas de dos años. En el momento actual del estudio ya se han analizado y publicado los datos transversales, tanto neuropsicológicos como electrofisiológicos, de la primera evaluación. Los datos recogidos en la segunda evaluación están siendo analizados y se está terminando de realizar la tercera evaluación de seguimiento.

Los resultados de la primera evaluación mediante PEs que ya han sido publicados constituyen la parte empírica de esta tesis doctoral y se expondrán y discutirán en capítulos posteriores.

1. Objetivos

Los objetivos generales de la investigación fueron analizar la prevalencia del patrón de consumo intensivo de alcohol (BD) entre universitarios, identificar qué variables se asocian a él y valorar sus posibles consecuencias neurocognitivas mediante una batería de pruebas neuropsicológicas y el registro de potenciales evocados durante la realización de distintas tareas destinadas a evaluar procesos cognitivos potencialmente sensibles al consumo de alcohol, y especialmente al patrón BD, en estas edades (atención, memoria de trabajo y funciones ejecutivas).

En el contexto de estos objetivos generales de la investigación, esta tesis doctoral se concreta en el objetivo de identificar posibles anomalías en los componentes de los PEs asociadas al consumo intensivo de alcohol en jóvenes, especialmente en aquellos componentes relacionados con procesos que han demostrado ser más críticos en la investigación previa.

Por lo tanto, teniendo en cuenta la información disponible respecto de las estructuras neurales y funciones cognitivas más vulnerables a la acción del alcohol, y especialmente para el patrón de consumo BD, en adolescentes y jóvenes adultos, así como los estudios que indican una diferente vulnerabilidad entre hombres y mujeres a los efectos neurotóxicos del alcohol, los objetivos específicos que se han planteado en esta tesis doctoral son los siguientes:

- a) Determinar si el patrón de consumo BD se asocia a anomalías o alteraciones en la actividad eléctrica cerebral, a través de los componentes de los PEs durante la realización de tareas cognitivas que impliquen procesos atencionales y de memoria de trabajo.
- b) Valorar el potencial efecto modulador del sexo sobre los efectos del patrón BD observados.

- c) Por último, un objetivo instrumental de la tesis es completar la primera evaluación de un seguimiento a largo plazo que permita identificar posibles consecuencias neurofuncionales del consumo intensivo de alcohol.

2. Hipótesis

Las hipótesis a contrastar son las siguientes:

- a) Los jóvenes universitarios con un patrón de consumo BD presentan anomalías en los componentes de los PEs relacionados con procesos atencionales y de memoria de trabajo en comparación con los que no presentan este patrón de consumo.
- b) Las mujeres son más vulnerables que los varones a los efectos neurotóxicos de un patrón de consumo de alcohol BD que los hombres, por lo que muestran más y/o mayores anomalías en los componentes de los PEs relacionados con procesos atencionales y de memoria de trabajo.

III. MÉTODO

1. Participantes

Para la selección de la muestra del estudio se aplicó un cuestionario sobre hábitos de consumo y circunstancias asociadas. Este cuestionario fue cubierto de forma voluntaria y anónima en el aula por 3.860 estudiantes de la Universidad de Santiago de Compostela de primer curso. A partir de los cuestionarios de aquellos alumnos que decidieron colaborar en la investigación se realizó una primera selección de personas potencialmente válidas para el estudio. Cada una de estas personas fue citada para realizar una entrevista en la que se verificó el cumplimiento de los criterios establecidos (véase tabla 10). Acudieron a esta entrevista 305 estudiantes (160 BD y 145 controles) y, una vez descartados los que no cumplían los criterios exigidos y los que decidieron no continuar en el estudio se obtuvo una muestra definitiva de 153 participantes: 80 BD (41 hombres y 39 mujeres) y 73 controles (35 hombres y 38 mujeres), que fueron citados para realizar la evaluación neuropsicológica y el registro de PEs.

En cumplimiento de lo establecido en la Ley 14/2007 de 3 de julio y en el Código Deontológico del Psicólogo, previamente a la realización de la entrevista se le explicó a todos los potenciales participantes en que consistiría su colaboración en caso de ser seleccionados y se pidió consentimiento por escrito para realizar las diferentes evaluaciones. La participación en posteriores puntos del seguimiento (tercer y quinto año) fue solicitada previamente a cada persona que hubiera cubierto satisfactoriamente este primer momento de evaluación y requirió de un nuevo consentimiento.

Tabla 9. Criterios de inclusión, exclusión y control de la muestra.

| <i>Criterios de inclusión</i> | <i>Criterios de exclusión</i> | <i>Criterios de control</i> |
|--|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ 18-19 años. ▪ Estudiantes de 1^{er} curso de estudios de ciclo largo (5 años) de la USC. ▪ Grupo Control: jóvenes abstemios o con un consumo ligero. ▪ Grupo BD: jóvenes que al menos presentan un episodio de BD al mes. | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Déficits sensoriales (no corregidos) o motores graves. ▪ Historia de trastornos neurológicos. ▪ Historia de trastornos psicopatológicos. ▪ Abuso o dependencia del alcohol. ▪ Consumo de otras sustancias psicoactivas excepto tabaco y cannabis. ▪ Antecedentes familiares de trastorno psicopatológico mayor en primer grado de parentesco. | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Consumo de tabaco. ▪ Consumo de cannabis. ▪ Antecedentes familiares de alcoholismo en primer grado de parentesco. |

Los criterios cuantitativos de selección adoptados para conformar los grupos fueron los siguientes:

Grupo BD: consumo de 6 ó más bebidas alcohólicas en una única ocasión al menos una vez al mes, y rapidez de consumo de 3 ó más bebidas por hora durante esos episodios.

Grupo Control: consumo inferior a 6 bebidas alcohólicas en una misma ocasión una vez al mes, y una rapidez de consumo inferior a 3 bebidas por hora.

Puesto que uno de los objetivos es ver si existen diferencias de sexo en la posible afección de los PEs por el patrón de consumo BD, hemos considerado que lo más adecuado era igualar esta variable de selección, y no compensar a priori las supuestas diferencias estableciendo un umbral inferior para ellas. Este criterio es más acorde, en nuestra opinión, con una realidad, evidenciada por los estudios epidemiológicos, en la que jóvenes de ambos sexos consumen similares cantidades de alcohol.

Por último, cabe señalar que los participantes del grupo BD presentaban edades de inicio de consumo de alcohol comprendidas entre los 14 y 16 años, por lo que tenían historias de consumo de alcohol relativamente breves, de 3 ó 4 años.

2. Procedimiento

Fase Epidemiológica

Aplicación en el aula de un cuestionario sobre hábitos de consumo. Este cuestionario estuvo formado por el AUDIT (Saunders *et al.*, 1993), en versión completa adaptada para población gallega (Varela, Braña, Real y Rial, 2005) completada con varios ítems acerca del patrón de consumo (velocidad de consumo, porcentaje de borracheras,...) pertenecientes al AUQ (Mehrabian y Russell, 1978) y otros sobre contextos de consumo, consecuencias y motivos extraídos del cuestionario aplicado en la Comunidad de Madrid (Defensor del Menor de la Comunidad de Madrid, 2002). Su finalidad fue aportar datos epidemiológicos relevantes para conocer la situación de este patrón de consumo en universitarios gallegos y facilitar la preselección de posibles participantes.

Fase de selección

Se aplicó una entrevista semiestructurada en la que se indagó sobre los criterios de inclusión y exclusión previamente descritos. Se aplicó también la versión española del test SCL-90-R (González de Rivera *et al.*, 1989) para recoger información sobre posibles síntomas psiquiátricos de forma estandarizada.

Fase de evaluación

Evaluación neuropsicológica: estuvo compuesta por 11 pruebas dirigidas esencialmente a valorar las áreas que se indican en la siguiente tabla.

Tabla 10. Batería de pruebas neuropsicológicas administrada.

| Funciones cognitivas | Pruebas |
|---|---|
| Dominancia manual | ▪ Inventario de lateralidad de Edimburgo |
| Estimación del nivel intelectual premórbido | ▪ Subtest de Vocabulario (WAIS-III) |
| Memoria declarativa episódica | ▪ Test de Aprendizaje Audio-verbal de Rey ▪ Subtest de Escenas (WMS-III) ▪ Subtest de Textos (WMS-III) |
| Atención, velocidad de procesamiento y memoria de trabajo | ▪ Test de atención D2 ▪ Self-Ordered Pointing Test (SOPT) ▪ Subtest de Dígitos (WAIS-III) ▪ Subtest de Localización espacial (WMS-III) |
| Funciones ejecutivas | ▪ Tests de fluidez verbal: PMR y animales ▪ Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin (WSCT) ▪ Test de Juego de Iowa (IGT) ▪ Subtest del Zoo (BADS) ▪ Subtest de Búsqueda de llaves (BADS) |

Evaluación electrofisiológica: el EEG se registró mediante un equipo BrainVision, con amplificadores BrainAmp de 64 canales gestionados mediante el software BrainVision Recorder 1.0 y un gorro EasyCap con 32 electrodos insertados. Para el análisis del EEG y la obtención de los PEs se empleó el programa Brain Vision Analyzer 1.05. Para generar y presentar los estímulos se empleó el programa Presentation v.061” (Neurobehavioral Systems,inc.).

Se utilizaron cinco pruebas de dificultad creciente destinadas a valorar procesos que se han mostrado críticamente relacionados con el consumo de alcohol en la investigación previa. Algunas de ellas, como se puede observar en la siguiente tabla, implican los mismos procesos abordados por la evaluación neuropsicológica.

Tabla 11. Pruebas administradas durante el registro de los potenciales evocados.

| |
|---|
| <p style="text-align: center;">PRUEBA DE DISCRIMINACIÓN VISUAL (ODDBALL)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 150 E visuales ▪ Duración = 45 ms. ▪ Intervalo interestimular = 1000-1400 ms. ▪ E estándar (80%) = círculo blanco vertical → No respuesta ▪ E <i>target</i> (20%) = estrella de color blanco → Respuesta ▪ Procesos: Atención y discriminación visual. |
| <p style="text-align: center;">PRUEBA DE DISCRIMINACIÓN DE NOVEDAD VISUAL (NOVELTY ODDBALL)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 300 E visuales ▪ Duración = 70 ms. ▪ Intervalo interestimular = 1000-1400 ms. ▪ E estándar (80%) = barra blanca vertical → No respuesta ▪ E distractor (10%) = distintos símbolos novedosos → No respuesta ▪ E <i>target</i> (10%) = barra blanca vertical con 3° de inclinación → Respuesta ▪ Procesos: Atención involuntaria y discriminación visual. |
| <p style="text-align: center;">PRUEBA GO/NOGO</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 160 E visuales: figuras geométricas con interferencia color-forma ▪ Duración = 50 ms. ▪ Intervalo interestimular = 1000-1400 ms. ▪ E Go (50%) = cuadrado azul o círculo verde → Respuesta ▪ E No Go (50%) = cuadrado verde o círculo azul → No Respuesta ▪ Procesos: Discriminación visual y control inhibitorio. |
| <p style="text-align: center;">PRUEBA DE EJECUCIÓN CONTINUA</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 200 E visuales: 63 figuras abstractas (no verbales) ▪ Duración = 50 ms. ▪ Intervalo interestimular = 2500-2800 ms. ▪ E <i>no matching</i> (80%) = distinto al que le precede → No Respuesta ▪ E <i>matching</i> (20%) = igual al que le precede → Respuesta ▪ Procesos: Discriminación visual y memoria de trabajo visual. |
| <p style="text-align: center;">PRUEBA DE ATENCIÓN DIVIDIDA</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Igual que la tarea de ejecución continua anterior pero con un intervalo interestimular menor (900-1500 ms.) y con una tarea auditiva simultánea: memorizar la biografía de un personaje histórico no conocido que se narra por los auriculares al mismo tiempo que responde cada vez que aparecen dos estímulos iguales de forma consecutiva. ▪ Procesos: <i>Idem</i> que ejecución continua pero con división de recursos atencionales. |

3. Análisis de datos

Para el análisis de los datos se emplearon diseños factoriales. Los datos neuropsicológicos se analizaron mediante ANOVAS con los factores grupo y sexo, y el rendimiento en las pruebas de la batería como variables dependientes. En el caso de los PEs, se emplearon ANOVAS mixtos; además de los factores intersujeto grupo y sexo, se tuvieron en cuenta los factores intrasujeto tipo de estímulo, región cerebral y electrodo; como variables dependientes se consideraron los parámetros de latencia y amplitud de los componentes de los PEs analizados en cada caso, el tiempo de reacción (TR) y el porcentaje de respuestas correctas. Los análisis se realizaron mediante el paquete estadístico SPSS v.14.0.

Sobre la actividad electroencefalográfica se aplicaron también procedimientos disponibles para el análisis topográfico, como la técnica *exact low resolution brain electromagnetic tomography* (e-LORETA, Pascual-Marquí, 2007; 2009).

A continuación se describirán con más detalle el procedimiento y las pruebas incluidas en la parte empírica de esta tesis doctoral.

Prueba de ejecución continua

Con esta prueba se intentó observar si existían alteraciones en el procesamiento electrofisiológico cerebral durante la realización de una tarea de memoria de trabajo en jóvenes universitarios con un patrón BD.

Para ello se registró el EEG a 42 estudiantes universitarios con un patrón BD (21 hombres y 21 mujeres) y 53 control (27 hombres y 26 mujeres) durante la realización de una tarea visual de ejecución continua con alta carga de memoria de trabajo, en la que los participantes debían atender a estímulos visuales (figuras abstractas) presentados secuencialmente, en orden aleatorio, en la pantalla de un ordenador, y responder pulsando un botón cuando aparecían dos estímulos iguales de forma consecutiva. Es decir, los sujetos debían de mantener en la memoria de trabajo la forma de la figura presentada hasta

que aparecía el siguiente estímulo para poder responder si este era exactamente igual al anterior.

Para la selección definitiva de los participantes, además de los criterios generales citados anteriormente, se excluyó a los consumidores habituales de cannabis. En este caso no se excluyeron los participantes con historia familiar de alcoholismo en primer grado. Inicialmente incluidos en el estudio con el objetivo de conformar un grupo específico, el número de casos fue insuficiente para ese propósito, pero al tratarse de un número muy reducido (3 en el grupo BD y 2 en el grupo control) y tras descartar en los análisis preliminares un efecto de esta variable, se decidió no excluirlas.

Para identificar los componentes de los PEs implicados en la ejecución de la tarea se realizó un análisis de componentes principales temporal (ACPt). En base a él, se identificaron 3 componentes que, según su latencia, se asociaron con N2, P3b y un componente positivo tardío (*Late Positive Component*, LPC), que se consideró relevante, a priori, por explicar el 59% de la varianza total del trazado electrofisiológico. Las puntuaciones de factor de dichos componentes fueron analizadas y comparadas en ambos grupos. Además, para el caso del LPC se indagó sobre sus generadores neurales mediante la técnica e-LORETA.

Los resultados de esta prueba se publicaron en 2 artículos, que se incluyen en el capítulo de resultados, en los que se describen con detalle la metodología, los resultados y sus implicaciones.

Prueba de discriminación visual (*oddball*)

Con esta prueba se pretendía observar si existían alteraciones en el procesamiento electrofisiológico cerebral durante la realización de una tarea de atención y discriminación visual en jóvenes universitarios con un patrón BD.

Los criterios de selección para conformar los grupos fueron los mismos que para la prueba anterior, si bien en este caso se fue más estricto con los criterios de exclusión, y se seleccionaron a 32 estudiantes universitarios con un patrón BD (17 hombres y 15 mujeres) y 53 (28 hombres y 25 mujeres) control.

Como se indicó anteriormente, en la prueba de ejecución continua no se excluyó a los sujetos con historia familiar de alcoholismo, algo que sí que hicimos en esta prueba. En esta ocasión, aunque los resultados preliminares fueron similares contando o no con estos casos, el hecho de tratarse de una prueba más frecuentemente empleada en la literatura con

alcohólicos y con hijos de alcohólicos, y el hecho de que el resultado principal (incremento de la amplitud de P3b en el grupo BD) fuese en dirección contraria a la literatura con alcohólicos, nos hizo ser más conservadores en la decisión de los participantes a incluir. De ahí que, a pesar de descartar un efecto de estas variables, se desecharan aquellos con historia familiar de alcoholismo en primer grado de parentesco, cualquier tipo de consumo de cannabis (habitual o esporádico), consumo habitual de tabaco y los zurdos.

Se registró el EEG durante la realización de una tarea simple de discriminación visual (paradigma *oddball*). Los sujetos debían atender a los estímulos visuales presentados secuencialmente, en orden aleatorio, en la pantalla de un ordenador, y responder pulsando un botón cuando apareciera uno de ellos (una estrella blanca), que se presentaba de forma infrecuente (el 20% de las veces). El resto de las ocasiones aparecía otro estímulo (un círculo blanco), al cual no debían de responder.

Se evaluaron los componentes N2 y P3b, identificados en el trazado directo de PEs, y se midieron para su análisis los valores de amplitud y latencia de pico de ambos componentes.

El artículo con los resultados de esta prueba se incluye en el capítulo siguiente. En él se describen con detalle el método empleado, los resultados y sus implicaciones.

IV. RESULTADOS

En este apartado se describen los resultados a través de los tres artículos que ya fueron publicados o aceptados en revistas científicas.

1. Primer artículo: Binge Drinking Affects Attentional and Visual Working Memory Processing in Young University Students.

El primer artículo publicado puso énfasis en el análisis de los componentes N2 y P3b de los PEs durante la realización de la prueba de ejecución continua e incidió en la presencia de anomalías electrofisiológicas relacionadas con procesos atencionales y de memoria de trabajo. Los resultados más destacables fueron que los participantes BD presentaron mayor amplitud del componente N2 en regiones centrales y parietales en la condición *matching* que los controles y no mostraron diferencias electrofisiológicas entre las dos condiciones (*matching* y *no matching*) en el componente P3b, diferencias que, sí estuvieron presentes en los controles. Estos resultados se discuten en detalle en el texto del artículo.

Este trabajo, que se anexa a continuación, fue seleccionado como artículo destacado en el número 11 del volumen 33 de noviembre del 2009 en la revista *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* y posteriormente divulgado a través del sistema *Eurekalert* de la *American Association for the Advancement of Science* (AAAS).

Binge Drinking Affects Attentional and Visual Working Memory Processing in Young University Students

Alberto Crego, Socorro Rodríguez Holguín, María Parada, Nayara Mota, Montserrat Corral, and Fernando Cadaveira

Background: Binge Drinking (BD) typically involves heavy drinking over a short time, followed by a period of abstinence, and is common among young people, especially university students. Animal studies have demonstrated that this type of alcohol consumption causes brain damage, especially in the nonmature brain. The aim of the present study was to determine how BD affects brain functioning in male and female university students, during the performance of a visual working memory task.

Methods: Event-related potentials (ERPs) were recorded, with an extensive set of 32 scalp electrodes, in 95 first-year university students (age range 18 to 20 years), comprising 42 binge drinkers (BD) and 53 controls, in a visual "identical pairs" continuous performance task. Principal components analysis was used to identify and analyze the N2 (negative waveform with a latency around 200 to 300 ms related to attentional processes) and P3 (positive waveform with a latency around 300 to 600 ms related to working memory processes) components of the ERPs.

Results: In the matching condition of the task, the N2 component in central and parietal regions was significantly larger in the BD than in the control group. In the control group, the P3 component was larger in the matching than in the nonmatching condition in the frontal, central, and parietal regions, whereas the BD group did not show any significant differences between conditions in any region.

Conclusions: The results of this study confirm the presence of electrophysiological differences between young university student binge drinkers and controls during the execution of a visual task with a high working memory load. The larger N2 in the BD group suggests higher levels of attentional effort required by this group to perform the task adequately. The absence of any differences in the P3 component in the different conditions (matching and nonmatching stimuli) in the BD group suggests a deficiency in the electrophysiological differentiation between relevant and irrelevant information, which may reflect some impairment of working memory processes.

Key Words: ERPs, Binge Drinking, University Students, Working Memory, Attention.

BINGE DRINKING (BD) is characterized by the consumption of large amounts of alcohol in a short time, followed by a period of abstinence, and is particularly common among young people, especially university students (Lange et al., 2002; Wechsler et al., 2002).

The prevalence of BD in young people varies significantly (7 to 40%) among different countries (Hibell et al., 2004; Newes-Adeyi et al., 2005; White, 2006; World Health Organization, 2004). Part of this variability may be attributed to a lack of consistent criteria for BD in non clinical samples (university students) and the use of different definitions as regards both the quantity of alcohol consumed per session and the frequency of BD episodes. However, the most

frequently used and accepted definition of BD is the consumption of 5 or more standard alcoholic drinks (4 or more for women) on 1 occasion (within a 2-hour interval, according to the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism), at least once in the last 2 weeks (Keller et al., 2007; Presley and Pimentel, 2006; Syre et al., 1997; Wechsler and Austin, 1998; Wechsler et al., 1994, 2000; White, 2006) or in the last month (Griffiths et al., 2006; Jennison, 2004; Kypri et al., 2005; McNally and Palfai, 2001; Xing et al., 2006), with periods of abstinence between episodes.

According to this definition, in a large-scale study in U.S. universities, approximately 40% of students were classified as binge drinkers (Wechsler and Austin, 1998; Wechsler et al., 1995). Different studies carried out in Europe have reported a similar prevalence of BD in university students (D'Alessio et al., 2006; Gill, 2002). In a recent study by our research group in Spain (Caamaño-Isorna et al., 2008), 37.1% of first-year university students ($n = 2,700$) were found to consume large amounts of alcohol ("risky consumption") and 12.2% were classified as binge drinkers.

It has been suggested that the adolescent brain is more sensitive to the neurotoxic effects of alcohol and BD than the

From the Department of Clinical Psychology and Psychobiology, University of Santiago de Compostela, Galicia, Spain.

Received for publication January 15, 2009; accepted May 29, 2009.

Reprint requests: Alberto Crego, Departamento de Psicología Clínica e Psicobiología, Facultade de Psicología, Campus Universitario Sur, E-15705, Santiago de Compostela, Galicia, Spain; Fax: +34-981-528071; E-mail: alberto.crego@usc.es

Copyright © 2009 by the Research Society on Alcoholism.

DOI: 10.1111/j.1530-0277.2009.01025.x

Alcohol Clin Exp Res, Vol 33, No 11, 2009; pp 1–10

1

adult brain, particularly those brain structures that mature late on in development, such as the hippocampus and the prefrontal cortex (Hunt, 1993; Monti et al., 2005; White and Swartzwelder, 2004). Animal models have shown that BD causes more brain damage in adolescent than in adult rats. Regions of the frontal association cortex are only damaged in adolescent rats (Crews et al., 2000) and inhibition of hippocampal neurogenesis is greater in adolescent than in adult rats (Crews et al., 2006). In addition, BD in adolescent rats causes learning deficits and impairment of spatial working memory that are not observed in control adolescent rats (Tokunaga et al., 2006; White et al., 2000); such impairment is greater than in adult rats with the same BD pattern (Markwiese et al., 1998; Silvers et al., 2003).

Numerous human studies with clinical samples have reported that adolescents with alcohol use disorders (AUDs) show an important reduction in the volume of the hippocampus (De Bellis et al., 2000; Nagel et al., 2005) and prefrontal cortex (De Bellis et al., 2005; Medina et al., 2008), as well as deficits in visospatial abilities (Tapert and Brown, 1999), and especially in learning processes and working memory (Brown and Tapert, 2004; Tapert et al., 2002), as compared with adolescents without AUDs. Although few studies have investigated the neurobiological and neurocognitive effects of BD in nonclinical samples of adolescents and university students, it has been shown that young people who indulge in BD experience difficulty in carrying out tasks involving frontal lobe functions, such as working memory (Townshend and Duka, 2005; Weissenborn and Duka, 2003), planning, attention and decision making (Goudriaan et al., 2007; Hartley et al., 2004; Johnson et al., 2008).

The event related potential (ERP) technique enables investigation of the brain mechanisms in attention and working memory—and the effects of alcohol on them—with high temporal resolution. This technique has been widely used to assess the neurocognitive effects of alcohol with other populations (alcoholics, abstinent chronic alcoholics, children of alcoholics) (Cadaveira et al., 1991; Cohen et al., 1997; Cristini et al., 2003; Kamarajan et al., 2005; Miyazato and Ogura, 1993; Rodríguez Holguín et al., 1999a); 2 components of ERPs that are associated with attention and working memory processes, N2 and P3, have been shown to be particularly sensitive to alcohol (Easdon et al., 2005; George et al., 2004; Olbrich et al., 2000, 2002). Nevertheless, to our knowledge, only 1 study of BD in young people has been published: Ehlers and colleagues (2007) used a face recognition task and reported anomalies in the P3 component in BD young people (18 to 25), which they related to inhibition-related problems. However, these anomalies only appeared in BD subjects with other relevant factors such as a family history of alcoholism.

In the present study, the N2 and P3 components of the ERPs elicited in response to a visual Continuous Performance Task (CPT) were analyzed in order to assess the effects of BD on attention and working memory processes in young university students. The most complex and demanding versions of this task enable the study of executive functions such as

sustained and transient attention, inhibitory processes, and working memory (Borgaro et al., 2003; Kirmizi-Alsan et al., 2006; Riccio et al., 2001; Smid et al., 2006). One well-known hypothesis states that the main cognitive function underlying CPT performance is a subcomponent of working memory: the ability to represent and maintain context information necessary to guide appropriate task behavior (Baddeley, 2001; Barch et al., 2001; Goldman-Rakic, 1999; Levy and Farrow, 2001).

Thus, in the present study ERPs were recorded during the execution of a visual CPT with a high working memory load in a sample of young people (first-year university students) with and without a BD pattern of alcohol consumption: (i) to establish whether ERPs differ between university student binge drinkers and corresponding control subjects, which may reveal any impairment in the process of attention and visual working memory; (ii) to determine if the electrophysiological measurements associated with this task are affected differently by BD in male and female subjects.

MATERIALS AND METHODS

Participants

Ninety five first-year university students (age range 18 to 20 years) participated in the study; 42 of these participants (21 females) were classified as binge drinkers (BD) and 53 (26 females) as controls (see Table 1).

For sample selection, first-year students at the University of Santiago de Compostela ($n = 2,700$) were asked to complete a questionnaire during class. The initial sample used in the present study is the same as in an epidemiological study carried out by our research group (Caamaño-Isorna et al., 2008). The questionnaire included the Galician validated version of the Alcohol Use Disorder Identification Test (AUDIT) (Varela et al., 2005) and other items about alcohol use (speed of consumption, frequency of BD episodes in the last 2 weeks and the last month, age of onset of use, etc.) and other drug use. The original AUDIT has been validated to assess alcohol-related problems or disorders (Allen et al., 1997; Babor et al., 2001; Conigrave et al., 1995), and specifically in university students (Fleming et al., 1991).

The participants were classified as binge drinkers or controls according to the answers they gave in the questionnaire. Subjects who (i) drank 6 or more standard alcoholic drinks (approximately 60 g of alcohol) on 1 occasion at least once a month, and (ii) drank at a speed of consumption of at least 3 drinks per hour during these episodes, were classified as binge drinkers. Those who (i) drank less than 6 standard drinks on each occasion and (ii) drank at a

Table 1. Demographic and Drinking Characteristics of the Control and BD Groups (mean \pm SD)

| | Control | BD |
|--|------------------------|------------------------|
| <i>n</i> (females) | 53 (26) | 42 (21) |
| Age (range) | 18.7 \pm 0.5 (18–20) | 18.9 \pm 0.5 (18–20) |
| Age of onset on alcohol consumption | 15.3 \pm 2.9 | 14.4 \pm 1.3 |
| Quantity of consumption: drinks per occasion | 1.0 \pm 0.9 | 5.1 \pm 2.1 |
| Speed of consumption: drinks per hour | 0.6 \pm 0.5 | 3.8 \pm 0.7 |
| BD episodes in the last 2 weeks | 0.2 \pm 0.6 | 1.9 \pm 1.8 |
| Total AUDIT score | 2.3 \pm 2.1 | 12.8 \pm 4.8 |

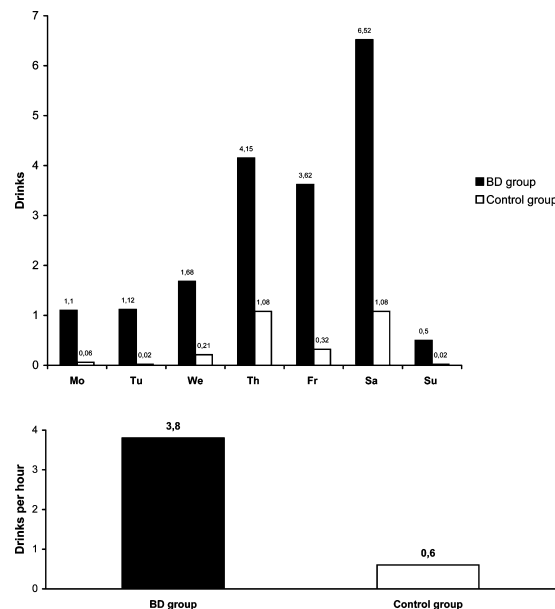


Fig. 1. Mean number of drinks that the BD and Control subjects consumed on the different days of the last week and the mean speed of consumption (drinks per hour) on the days that they drink most alcohol.

maximum speed of consumption of 2 drinks per hour, were classified as controls (see Fig. 1).

The initially selected subjects were interviewed about their individual and family history of medical and psychopathological disorders. The SCL-90-R questionnaire (Derogatis, 2002) was applied in order to detect any psychopathological symptoms, and the Edinburgh test (Oldfield, 1971) to determine handedness.

The exclusionary criteria were scores > 20 in the AUDIT, no history of alcohol drinking, noncorrected sensory deficits, loss of consciousness for more than 20 minutes, history of traumatic brain injury or neurological disorder, personal or familiar history of major mental disorder, regular cannabis consumption, other drug use (except tobacco) and scores > 90 for the global severity index (GSI) or at least 2 symptomatic dimensions of the SCL-90-R. Alcohol abuse/dependence was assessed in all subjects, both controls and binge drinkers, by use of the AUDIT. Subjects with AUDs or alcohol dependence were excluded.

Smokers were not excluded from the study. A high correlation between alcohol and tobacco consumption in adolescents and university students has been consistently reported (Koopmans et al., 1997; Lund et al., 2008; McKee et al., 2004; Schmid et al., 2007; Schorling et al., 1994). In the same way, in the present study the percentage of smokers was significantly higher in the BD group than in the control group.

The experiment was undertaken in compliance with Spanish legislation and the code of ethical principles for medical research involving human subjects of the World Medical Association (Declaration of Helsinki, Williams, 2008). Participants signed an informed consent and were paid 15 euros for participating in the entire experiment.

Procedure

The participants were asked to abstain from consuming drugs and alcohol for 12 hours before the experiment. In addition, they were

instructed not to smoke or drink tea or coffee for at least 3 hours prior to the experiment. Each subject was seated in a comfortable armchair located in a light- and sound-attenuated electrically shielded room, and a brain cap and electrodes (see below) were fitted to the subject's head. General instructions were given to avoid movements during the test and the task was explained.

A visual identical-pairs CPT was used. Identical-pairs or dual-target CPT, developed by Cornblatt and colleagues (1988), is a version of CPT that increase demands on working memory. In this task any stimulus in the total set is a cue, and can become a target stimulus if it appears in 2 successive trials. Thus, subjects must attend to each of the stimuli and maintain previous presentations of stimuli active in their working memory in order to detect a "match" and respond correctly (Cornblatt et al., 1988).

Two hundred stimuli, size $2.6 \times 2.6^\circ$ visual angle, were randomly presented in the centre of a computer monitor placed 100 cm in front of the subject's eyes. The stimulus duration was 50 ms and the inter-stimulus interval (ISI) varied between 2,500 and 2,800 ms. The stimuli consisted of 60 different abstract figures, which are difficult to verbalize. The subjects were instructed to press a button with the preferred hand when 2 consecutive identical stimuli appeared (probability 0.2) and not to respond in the other cases (probability 0.8). The subjects therefore had to maintain each figure present in their working memory during the ISI, and had to respond if the next figure was the same.

ERP Recording

Electroencephalogram (EEG) activity was recorded with 32 Ag-AgCl electrodes and linked-noise reference from AF3, AFz, AF4, F7, F3, Fz, F4, F8, FC3, FCz, FC4, T7, C3, Cz, C4, T8, CP3, CPz, CP4, P7, P3, Pz, P4, P8, PO7, PO3, POz, PO4, PO8, O1, Oz, O2 (according to the extended International 10 to 20 system). Vertical electrooculogram (EOG) was recorded bipolarly to control eye movements. Electrode impedance was kept below 5 K Ω .

The EEG was continuously recorded at a sampling rate of 500 Hz and signal was analogically filtered (0.01 to 100 Hz). The signal was off-line processed: firstly, the EEG was corrected for ocular artefacts by the procedure developed by Gratton and colleagues (1983). The EEG was then epoched from 100 ms prestimulus to 900 ms poststimulus and the signal was adjusted to a 0 μ V prestimulus baseline. Trials exceeding $\pm 80 \mu$ V at any scalp electrode were rejected. The epochs corresponding to incorrect responses (omissions or false alarms) were also excluded. Finally, the epochs were averaged according to the type of stimuli (matching and nonmatching) and digitally filtered (0.1 to 30 Hz). All analysis were performed with Brain Vision Analyzer software (version 1.05, Brain Products GmbH, Munich, Germany).

Data Analysis

Behavioral Data. Only Reaction Times (RTs) occurring between 100 and 1,200 ms after the onset of a matching stimulus were considered as correct responses. Responses to the nonmatching stimuli were scored as false alarms, and failures to respond to matching stimuli were defined as omissions. The RTs and the percentage of correct responses, false alarms and omissions were analyzed by ANOVA.

Electrophysiological Data. The N2 and P3 components of ERPs were examined by Principal Components Analysis (PCA). This analysis is recommended for identifying and quantifying ERP components independently from the influences of adjacent or subadjacent components (Chapman and McCrary, 1995; Dien, 1998). It also enables identification of hidden ERP components and prevents possible misinterpretations that occur with traditional visual inspection of grand averages. The parameters in which components or factors are quantified by PCA are named "factor scores." Factor scores, which

may be considered as “clean amplitudes,” constitute a transformation of original voltages and are basically computed by multiplying the original voltage points by the factor loadings. Factor loadings reflect the extent of the association of a particular voltage point with a particular component (Chapman and McCrary, 1995).

The components that explained most of the variance in the ERPs were identified and quantified through a covariance matrix-based temporal PCA. Nine temporal factors were selected on the basis of the screen test (Cattell, 1966) and were submitted to Promax rotation (see Fig. 2). Promax rotation was used because it reduces miscalculations due to e.g. misallocation of variance. The temporal and spatial characteristics of the components indicated that factor 2 (explained variance: 15%; latency: 412 ms) corresponded to the P3 component, and factor 4 (explained variance: 4%; latency: 270 ms) corresponded to the N2 component.

The N2 and P3 components are the most commonly studied ERPs in electrophysiological studies involving this type of CPT. N2 is a fronto-central negative component, which peaks 250 to 300 ms after stimulus onset, and is associated with stimulus categorization and decisions about the correct response. Its amplitude has been interpreted as reflecting the allocation of cognitive effort to salient or relevant stimuli that must be attended to (Fitzgerald and Picton, 1983; Näätänen and Picton, 1986). P3 is a centro-parietal positive component, which peaks between 300 and 600 ms post stimulus, and is related to stimulus evaluation and the allocation of working memory resources to target stimuli; its amplitude is influenced by the stimulus relevance, its probability, and the difficulty of the tasks (Regan, 1988).

Statistical Analysis. The factor scores corresponding to N2 and P3 from both matching and nonmatching stimuli were organized into 3 regions, each with 6 electrodes: frontal (F3, Fz, F4, FC3, FCz, FC4), central (C3, Cz, C4, CP3, CPz, CP4), and parietal (P3, Pz, P4, PO3, POz, PO4). A mixed ANOVA $2 \times 2 \times 2 \times 3 \times 6$ was used for the statistical analysis, with 2 between-subjects factors and 3 within-subject factors. The between-subjects factors were Group (BD and control) and Gender (male and female) and the within-subject factors were Condition (matching and nonmatching stimuli), Region (frontal, central, and parietal), and Electrode (6 channels).

In all tests, results were considered statistically significant at $p < 0.05$. Where appropriate, degrees of freedom were corrected by the Greenhouse-Geisser estimate for sphericity violation, and when the ANOVA revealed significant effects, post hoc multiple comparison of means tests (adjusted by Bonferroni correction) were applied. All statistical analyses were performed with SPSS software (SPSS 15.0, SPSS Inc., Chicago, IL).

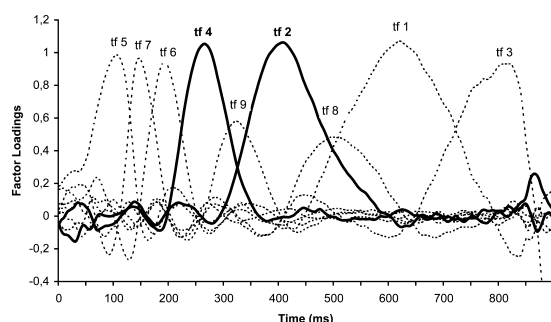


Fig. 2. PCA: Factor loadings of the 9 temporal factors (tf) after promax rotation. Factors 2 and 4, which were associated with P3 and N2, respectively, are shown in thick lines.

RESULTS

Behavioral Performance

The behavioral data for each group are summarized in Table 2. No significant differences between the control and BD group were observed for RTs, percentage of correct responses, false alarms, or omissions.

ERP Measurement

The grand averages of the ERPs recorded in the 2 groups are shown in Fig. 3. The N2 and P3 components were identified by PCA, for both matching and nonmatching conditions. The latency of N2 was approximately 270 ms, and maximum factor scores were obtained at central and fronto-central locations. The latency of P3 was approximately 412 ms, and maximum factor scores were obtained at parietal and parieto-occipital locations (see Table 3).

The analysis of N2 revealed that Condition had a significant effect [$F(1,91) = 54.38, p < 0.001$]. The N2 factor scores were significantly larger in the matching than in the nonmatching condition. N2 is a negative inflexion, thus a higher factor score indicates a larger negativity. The analysis also revealed that Region had a significant effect [$F(2,182) = 58.99, p < 0.001$], with higher factor scores in anterior than posterior regions (frontal > central > parietal). The Condition \times Region \times Group interaction showed significant effects [$F(2,182) = 4.75, p < 0.05; \epsilon = 0.63$]. The post hoc multiple comparisons (adjusted by Bonferroni correction) showed that N2 factor scores in the matching condition were significantly larger in the BD than in the control group in the central ($p < 0.05$) and parietal ($p < 0.01$) regions (see Fig. 4). No significant differences were observed in relation to gender or interactions with other factors.

As regards P3, the analysis showed that Condition had a significant effect [$F(1,91) = 13.42, p < 0.001$]. The P3 factor scores were significantly higher in the matching than in the nonmatching condition. The analysis revealed that Region had a significant effect [$F(2,182) = 256.89, p < 0.001$], with significantly higher factor scores in posterior than anterior regions (parietal > central > frontal). The analysis also revealed significant interactions between Condition and Group [$F(1,91) = 4.56, p < 0.05$]. The post hoc multiple comparisons (adjusted by Bonferroni correction) showed that

Table 2. Behavioral Data From the Control and BD Groups (mean \pm SD)

| Behavioral performance | Control | BD |
|----------------------------|---------------------|---------------------|
| Correct response time (ms) | 579.39 \pm 151.68 | 573.02 \pm 167.21 |
| False alarms time (ms) | 583.87 \pm 183.24 | 578.77 \pm 173.54 |
| % Correct responses | 84.42 \pm 7.82 | 84.77 \pm 11.2 |
| % False alarms | 3.21 \pm 1.61 | 3.43 \pm 1.9 |
| % Omissions | 1.13 \pm 0.45 | 0.95 \pm 0.56 |

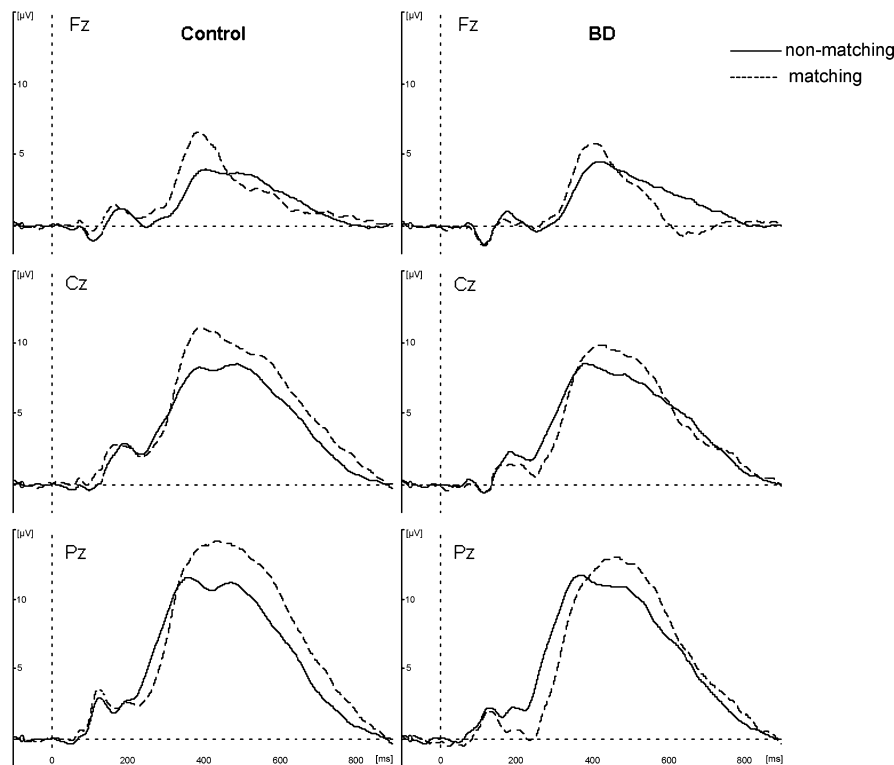


Fig. 3. Grand averages of event-related potentials from Control and BD groups in response to the nonmatching stimuli (solid lines) and matching stimuli (dashed lines). Averages are presented for midline frontal (Fz), central (Cz), and parietal (Pz) electrode locations.

Table 3. Mean (SD) Values of the Factor Scores of the P3 and N2 Component in the Analyzed Electrodes for the Control and BD Groups

| | Factor 2 (P3) scores | | | | Factor 4 (N2) scores | | | |
|-----|----------------------|--------------|--------------|--------------|----------------------|--------------|--------------|--------------|
| | Control | | BD | | Control | | BD | |
| | Nonmatching | Matching | Nonmatching | Matching | Nonmatching | Matching | Nonmatching | Matching |
| F3 | -0.70 (0.52) | -0.40 (0.62) | -0.60 (0.44) | -0.46 (0.56) | -0.22 (0.44) | -0.32 (0.62) | -0.30 (0.58) | -0.43 (0.52) |
| Fz | -0.70 (0.56) | -0.32 (0.67) | -0.62 (0.49) | -0.44 (0.65) | -0.34 (0.53) | -0.22 (0.65) | -0.42 (0.67) | -0.39 (0.67) |
| F4 | -0.64 (0.49) | -0.39 (0.68) | -0.56 (0.44) | -0.56 (0.59) | -0.28 (0.54) | -0.44 (0.65) | -0.34 (0.61) | -0.58 (0.61) |
| FC3 | -0.35 (0.57) | 0.05 (0.79) | -0.27 (0.40) | -0.11 (0.67) | 0.02 (0.47) | -0.17 (0.69) | -0.09 (0.62) | -0.42 (0.63) |
| FCz | -0.29 (0.68) | 0.17 (0.89) | -0.22 (0.54) | -0.02 (0.84) | -0.14 (0.63) | -0.10 (0.81) | -0.18 (0.88) | -0.29 (0.87) |
| FC4 | -0.25 (0.54) | 0.08 (0.86) | -0.21 (0.45) | -0.17 (0.69) | -0.01 (0.58) | -0.31 (0.70) | -0.13 (0.68) | -0.55 (0.69) |
| C3 | 0.05 (0.59) | 0.52 (0.97) | 0.09 (0.39) | 0.27 (0.80) | 0.39 (0.56) | 0.08 (0.81) | 0.23 (0.66) | -0.31 (0.76) |
| Cz | 0.12 (0.70) | 0.62 (1.05) | 0.14 (0.53) | 0.36 (0.91) | 0.26 (0.70) | 0.14 (0.94) | 0.17 (0.94) | -0.14 (0.98) |
| C4 | 0.11 (0.56) | 0.51 (0.99) | 0.15 (0.48) | 0.18 (0.76) | 0.31 (0.65) | -0.09 (0.78) | 0.15 (0.74) | -0.49 (0.77) |
| CP3 | 0.30 (0.59) | 0.83 (1.08) | 0.35 (0.44) | 0.57 (0.85) | 0.67 (0.64) | 0.20 (0.93) | 0.46 (0.71) | -0.25 (0.90) |
| CPz | 0.45 (0.70) | 1.01 (1.14) | 0.47 (0.52) | 0.69 (0.84) | 0.65 (0.73) | 0.34 (0.97) | 0.48 (0.87) | -0.09 (1.00) |
| CP4 | 0.35 (0.62) | 0.72 (1.10) | 0.42 (0.52) | 0.40 (0.84) | 0.59 (0.73) | 0.07 (0.89) | 0.38 (0.79) | -0.43 (0.85) |
| P3 | 0.40 (0.60) | 0.91 (1.11) | 0.51 (0.51) | 0.66 (0.85) | 0.84 (0.78) | 0.27 (1.03) | 0.60 (0.79) | -0.30 (0.98) |
| Pz | 0.66 (0.71) | 1.21 (1.19) | 0.69 (0.56) | 0.87 (0.84) | 0.87 (0.82) | 0.43 (1.03) | 0.65 (0.90) | -0.13 (1.05) |
| P4 | 0.45 (0.65) | 0.79 (1.10) | 0.54 (0.57) | 0.47 (0.84) | 0.79 (0.80) | 0.21 (0.99) | 0.51 (0.82) | -0.38 (0.92) |
| PO3 | 0.33 (0.68) | 0.81 (1.18) | 0.48 (0.63) | 0.58 (0.89) | 0.87 (0.94) | 0.24 (1.21) | 0.60 (0.94) | -0.37 (1.07) |
| POz | 0.48 (0.74) | 1.03 (1.16) | 0.56 (0.64) | 0.76 (0.89) | 0.80 (0.89) | 0.34 (1.21) | 0.52 (1.00) | 0.32 (1.12) |
| PO4 | 0.37 (0.70) | 0.69 (1.09) | 0.48 (0.67) | 0.42 (0.90) | 0.80 (0.92) | 0.20 (1.13) | 0.50 (0.93) | 0.41 (1.04) |

P3 factor scores in the Control group were significantly higher in the matching condition than in the nonmatching condition ($p < 0.001$), whereas there were no significant differences

between conditions ($p = 3.09$) in the BD group (see Fig. 5). As with N2, neither gender nor its interactions exerted any significant effects.

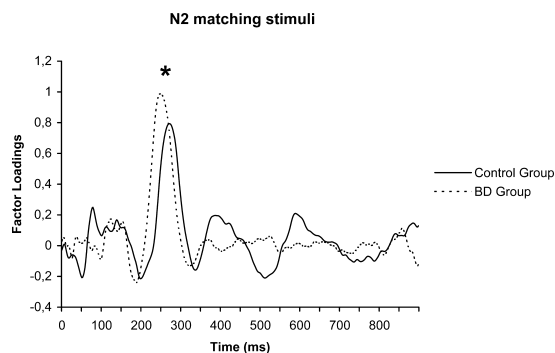


Fig. 4. Factor loadings of the N2 from Control group (solid lines) and BD group (dashed lines) in response to the matching stimuli for central and parietal regions.

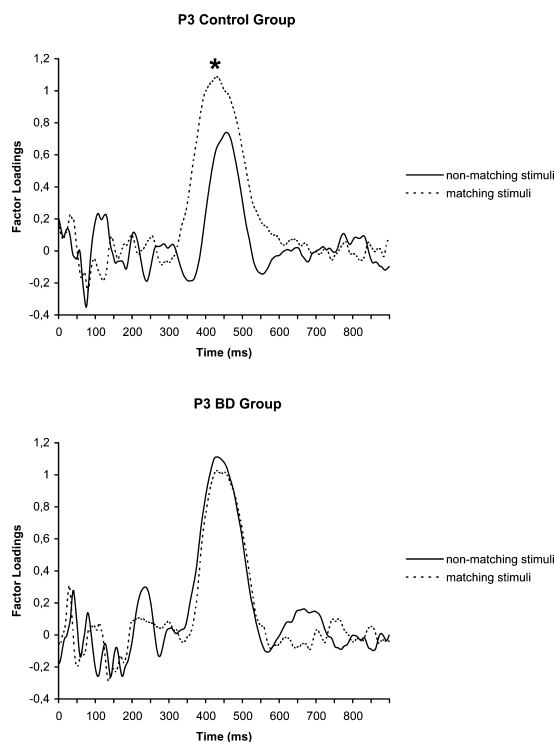


Fig. 5. Factor loadings of the P3 from the Control and BD groups in response to the nonmatching stimuli (solid lines) and matching stimuli (dashed lines) for frontal, central, and parietal regions.

DISCUSSION

A visual working memory task (identical-pairs CPT) was used to assess the effects of BD on the electrical activity of the brain. The results show that there were no significant differences in the behavioral performance, although the N2 and P3

ERP components differed significantly between the BD and control group.

Kokavec and Crowe (1999) compared chronic and regular alcohol consumption with the BD pattern in adult population. All subjects (25 to 68 years old, mean age around 40 years old) consumed a minimum of 10 standard alcoholic drinks per session; those in the BD group ($n = 50$) only drank 2 days a week or less, whereas chronic alcoholics ($n = 50$) drank every day. The neuropsychological assessment revealed that semantic organizational ability was poorer in chronic alcoholics, but that performance of tasks associated with executive functions was similar in both groups. The results of this study highlight the relevance of the specific pattern of alcohol consumption and indicate that binge drinkers, who only drank alcohol 2 days a week and who consumed almost 3 times less alcohol than chronic alcoholics, may be as vulnerable as regular or chronic drinkers to specific cognitive impairments, mainly those associated with executive functioning.

In youths and adolescents with less history of alcohol consumption than adults, the behavioral effects of BD are not so clear. Weissenborn and Duka (2003) compared BD and non-BD students and found that the binge drinkers showed significantly worse performance in a test of spatial working memory. In a later study, Hartley and colleagues (2004) showed that, compared with a group of teetotallers, binge drinkers performed less well in tests of sustained attention, episodic memory and planning ability. However, these authors did not find any behavioral differences in working memory, although they used the same spatial working memory task as in the study by Weissenborn and Duka (2003). It is important to note that subjects in the first study were between 18 and 34 years old and the quantity of alcohol consumption per week by binge drinkers was high, while subjects in the second study were younger students (aged 18 to 23 years) and with a lower consumption of alcohol per week. Thus the drinking in the second group may not have reached the threshold or duration needed to show behavioral impairments in working memory. Similarly, in the present study, subjects showed no behavioral differences in performance of the visual working memory task used; however, at an electrophysiological level, abnormalities in the N2 and P3 components of the ERPs were found in the BD group.

Although no neuroimaging studies of BD have been carried out, fMRI studies have revealed that, despite adequate performance, youth and adolescents with AUDs or alcohol dependence show abnormalities in brain responses to a visuospatial working memory task (Akine et al., 2007; Tapert et al., 2004). The authors suggest that subtle neuronal reorganization may occur early on in the course of AUD and that alternate neural systems may compensate for disrupted or damaged regions. However, if alcohol-induced disruption increases, then performance-related problems may emerge. In line with these findings, the differences in N2 and P3 components of the ERPs observed in the BD group in the present study may indicate latent deficits in attention and working memory processes.

The N2 component was larger in fronto-central regions and for matching stimuli, as expected, and differed significantly between groups. The N2 component in the matching condition was significantly larger (more negative) in the BD than in the control group in the central and parietal regions.

As stated above, the N2 amplitude has been associated with the allocation of attentional resources to relevant stimuli. In a series of oddball tasks, Fitzgerald and Picton (1983) observed changes in amplitude of N2 as a function of the difficulty in target and non target discrimination and considered these data highly suggestive of an association between N2 amplitude and the allocation of "cognitive effort," so that larger N2s were elicited by stimuli that required greater effort for processing. A similar interpretation of the fronto-central N2 has been proposed by Näätänen and Picton (1986), who argued that it partly reflects the conscious allocation of attentional resources to stimuli indicated as salient by preattentive processes. Several studies have reported larger N2 amplitudes in head injury patients than in controls, which were interpreted as evidence of the additional cognitive effort required (Ford and Khalil, 1996; Rugg et al., 1988, 1993).

The largest N2 observed in the BD group in the present study may therefore be indicative of the greater attentional effort required by this group to perform the task adequately. Enhancement of N2 and anomalies in information processing have also been observed in some studies of alcoholic populations in which an auditory oddball paradigm (Olbrich et al., 2000) or a Visual Contingent Negative Variation paradigm (Olbrich et al., 2002) was used.

As regards P3, the control group showed higher P3 factor scores in the matching than in the nonmatching condition in the frontal, central and parietal regions, whereas the BD group did not show significant differences between conditions in any region.

Numerous studies have reported abnormalities in P3 amplitude associated with alcohol abuse. The decrease in P3 amplitude is the most commonly reported ERP alteration in alcoholics, both in auditory (Cohen et al., 1995, 2002; Kaseda et al., 1994; Olbrich et al., 2000; Parsons et al., 1990) and visual oddball paradigms (Bijl et al., 2005; Cohen et al., 2002; Porjesz and Begleiter, 1993), and also in more demanding tasks (Rodríguez Holguín et al., 1999b). According to the neurocognitive meaning attributed to this ERP component, the reduced P3 amplitude has been interpreted as a sign of impaired (selective) attention and diminished availability of processing resources (Rugg and Coles, 1995) and of deficits in neural inhibition systems (Cohen et al., 1997). In addition, the decreased P3 amplitude in alcoholics has been related to the deficits in working memory suffered by this population (Zhang et al., 1997a,b).

As stated above, the CPT tasks used in the present study have been proposed for assessing the subcomponent of working memory associated with the representation and maintenance of context information necessary to guide the task performance. Subjects in this study were between 18 and 20 years old, and their drinking had not reached the threshold

or duration required for development of alcoholism, and therefore they did not show the anomalies in ERP components that have been observed in alcoholic subjects (significant reduction in P3 amplitude). However, the results show anomalies in this component in comparison with the controls. The absence of differences in P3 between the 2 conditions (matching and nonmatching stimuli) in the BD group would indicate that young people who indulge in BD are less capable of differentiating, at an electrophysiological level, between relevant and irrelevant information. Such people would be less efficient at distributing attentional and working memory resources between the matching and nonmatching stimuli.

The assessment of possible gender differences was also of interest in the present study. In the last decade, the prevalence of BD has tended to rank equally among men and women (Eaton et al., 2006; Wechsler et al., 2002; Young et al., 2005); several neuropsychological and neuroimaging studies on alcohol consumption have reported that women are more sensitive to the neurotoxic effects of alcohol (Hommer et al., 2001; Mann et al., 2005; Medina et al., 2008), perform worse in spatial working memory tasks (Hartley et al., 2004; Townshend and Duka, 2005), and display more anomalous patterns of brain activity than BD men (Caldwell et al., 2005). In the present study both men and women binge drinkers showed the same anomalies in the N2 and P3 components, with no significant gender-related differences.

Finally, it must be noted that Control and BD groups differed in terms of tobacco consumption. However, the differences between groups are unlikely to be related to this variable (to our knowledge the pattern of ERP responses found in BD group has not been related to smoking). However, an accurate assessment of life-time history of cigarette smoking may be necessary in future studies to assess the influence of this variable.

In summary, the results of the present study confirm the presence of some electrophysiological differences between young university student binge drinkers and controls during the execution of a visual CPT with a high working memory load. The larger N2 in the BD group may suggest greater levels of attentional effort required by this group to perform the task adequately. The lack of any differences in P3 between conditions (matching and nonmatching stimuli) in the BD group suggests a deficiency in the electrophysiological differentiation between relevant and irrelevant information, which may reflect some impairment of working memory processes, and may be associated with anomalies in neural inhibition frequently associated with alcohol abuse. No differences were found between male and female subjects, and both showed the same anomalies in the N2 and P3 ERP components in the BD groups. The results confirm the interest in characterizing the neuropsychological and psychophysiological functions of young people with a BD pattern of alcohol consumption, even when they do not meet the criteria for alcohol abuse disorder and do not manifest impairment of behavioral performance. Further research in this population is also necessary to clarify the relationship

between the detected anomalies and the neurodevelopmental stage of the subjects.

ACKNOWLEDGMENTS

This research was supported by Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas, grant ref. 2005/PN014, by Consellería de Innovación e Industria of Xunta de Galicia, grant ref. PGIDIT05CSO21103PR and INCITE08PXIB 211015PR, and by Ministerio de Ciencia e Innovación of Spain, grant ref. EDU2008-03400.

REFERENCES

Akine Y, Kato M, Muramatsu T, Umeda S, Mimura M, Asai Y, Tanad S, Obata T, Ikehira H, Kashima H, Suhara T (2007) Altered brain activation by a false recognition task in young abstinent patients with alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 31:1589–1597.

Allen JP, Litten RZ, Fertig JB, Babor T (1997) A review of research on the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT). *Alcohol Clin Exp Res* 21:613–619.

Babor TF, Higgins-Biddle JC, Saunders JB, Monteiro MG (2001) AUDIT. The Alcohol Use Disorders Identification Test. Guidelines for Use in Primary Health Care. 2nd ed. World Health Organization, Geneva.

Baddeley AD (2001) Is working memory still working? *Am Psychol* 56:851–864.

Barch DM, Carter CS, Braver TS, Sabb FW, MacDonald A, Noll DC, Cohen JD (2001) Selective deficits in prefrontal cortex function in medication-naïve patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 58:280–288.

Bijl S, de Bruin EA, Kenemans JL, Verbaten MN, Bocker KB (2005) Effects of chronic alcohol consumption in a visual attention task and an auditory oddball task: an event-related potential study. *Alcohol Clin Exp Res* 29:2029–2038.

Borgaro S, Pogge DL, DeLuca VA, Bilginer L, Stokes J, Harvey PD (2003) Convergence of different versions of the continuous performance test: clinical and scientific implications. *J Clin Exp Neuropsychol* 25:283–292.

Brown SA, Tapert SF (2004) Adolescence and the trajectory of alcohol use: basic to clinical studies. *Ann N Y Acad Sci* 1021:234–244.

Caamaño-Isorna F, Corral M, Parada M, Cadaveira F (2008) Factors associated with risky consumption and heavy episodic drinking among Spanish university students. *J Stud Alcohol* 69:308–312.

Cadaveira F, Grau C, Roso M, Sanchez-Turet M (1991) Multimodality exploration of event-related potentials in chronic alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 15:607–611.

Caldwell LC, Schweinsburg AD, Nagel BJ, Barlett VC, Brown SA, Tapert SF (2005) Gender and adolescent alcohol use disorders on BOLD (blood oxygen level dependent) response to spatial working memory. *Alcohol Alcohol* 40:194–200.

Cattell RB (1966) The scree test for the number of factors. *Multivariate Behav Res* 1:245–276.

Chapman RM, McCrory JW (1995) EP component identification and measurement by principal components analysis. *Brain Cogn* 27:288–310.

Cohen HL, Ji J, Chorlian DB, Begleiter H, Porjesz B (2002) Alcohol-related ERP changes recorded from different modalities: a topographic analysis. *Alcohol Clin Exp Res* 26:303–317.

Cohen HL, Porjesz B, Begleiter H, Wang W (1997) Neurophysiological correlates of response production and inhibition in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 21:1398–1406.

Cohen HL, Wang W, Porjesz B, Begleiter H (1995) Auditory P300 in young alcoholics: regional response characteristics. *Alcohol Clin Exp Res* 19:469–475.

Conigrave KM, Hall WD, Saunders JB (1995) The AUDIT questionnaire: choosing a cut-off score. *Addiction* 90:1349–1356.

Comblatt BA, Risch NJ, Faris G, Friedman D, Erlenmeyer-Kimling L (1988) The Continuous Performance Test, identical pairs version (CPT-IP): I. New

findings about sustained attention in normal families. *Psychiatry Res* 26:223–238.

Crews FT, Braun CJ, Hoplight B, Switzer RC III, Knapp DJ (2000) Binge ethanol consumption causes differential brain damage in young adolescent rats compared with adult rats. *Alcohol Clin Exp Res* 24:1712–1723.

Crews FT, Mdzinarishvili A, Kim D, He J, Nixon K (2006) Neurogenesis in adolescent brain is potently inhibited by ethanol. *Neuroscience* 137:437–445.

Cristini P, Fournier C, Timsit-Berthier M, Bailly M, Tijus C (2003) ERPs (N200, P300 and CNV) in alcoholics: relapse risk assessment. *Neurophysiol Clin* 33:103–119.

D'Alessio M, Baiocco R, Laghi F (2006) The problem of binge drinking among Italian university students: a preliminary investigation. *Addict Behav* 31:2328–2333.

De Bellis MD, Clark DB, Beers SR, Soloff PH, Boring AM, Hall J, Kersh A, Keshavan MS (2000) Hippocampal volume in adolescent-onset alcohol use disorders. *Am J Psychiatry* 157:737–744.

De Bellis MD, Narasimhan A, Thatcher DL, Keshavan MS, Soloff P, Clark DB (2005) Prefrontal cortex, thalamus, and cerebellar volumes in adolescents and young adults with adolescent-onset alcohol use disorders and comorbid mental disorders. *Alcohol Clin Exp Res* 29:1590–1600.

Derogatis LR (2002) The SCL-90-R. Clinical Psychometric Research, Baltimore, MD.

Dien J (1998) Addressing misallocation of variance in principal components analysis of event-related potentials. *Brain Topogr* 11:43–55.

Easdon C, Izenberg A, Armilio ML, Yu H, Alain C (2005) Alcohol consumption impairs stimulus- and error-related processing during a Go/No-Go Task. *Brain Res Cogn Brain Res* 25:873–883.

Eaton DK, Kann L, Kinchen S, Ross J, Hawkins J, Harris WA, Lowry R, McManus T, Chyen D, Shanklin S, Lim C, Grunbaum JA, Wechsler H (2006) Youth risk behavior surveillance—United States, 2005. *J Sch Health* 76:353–372.

Ehlers CL, Phillips E, Finnerman G, Gilder D, Lau P, Criado J (2007) P3 components and adolescent binge drinking in Southwest California Indians. *Neurotoxicol Teratol* 29:153–163.

Fitzgerald PG, Picton TW (1983) Event-related potentials recorded during the discrimination of improbable stimuli. *Biol Psychol* 17:241–276.

Fleming MF, Barry KL, MacDonald R (1991) The alcohol use disorders identification test (AUDIT) in a college sample. *Int J Addictions* 26:1173–1185.

Ford MR, Khalil M (1996) Evoked potential findings in mild traumatic brain injury: 1. Middle latency component argumentation and cognitive component attenuation. *J Head Traumatic Rehabil* 11:1–15.

George MR, Potts G, Kothman D, Martin L, Mukundan CR (2004) Frontal deficits in alcoholism: an ERP study. *Brain Cogn* 54:245–247.

Gill JS (2002) Reported levels of alcohol consumption and binge drinking within the UK undergraduate student population over the last 25 years. *Alcohol Alcohol* 37:109–120.

Goldman-Rakic PS (1999) The physiological approach: functional architecture of working memory and disordered cognition in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 46:650–661.

Goudriaan AE, Grekin ER, Sher KJ (2007) Decision making and binge drinking: a longitudinal study. *Alcohol Clin Exp Res* 31:928–938.

Gratton G, Coles MG, Donchin E (1983) A new method for off-line removal of ocular artifact. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 55:468–484.

Griffiths S, Lau JTF, Chow JKW, Lee SS, Kan PYM, Lee S (2006) Alcohol use among entrants to a Hong Kong university. *Alcohol Alcohol* 41:560–565.

Hartley DE, Elsabagh S, File SE (2004) Binge drinking and sex: effects on mood and cognitive function in healthy young volunteers. *Pharmacol Biochem Behav* 78:611–619.

Hibell B, Andersson B, Bjarnason T, Ahlström S, Balakireva O, Kokkevi A, Morgan M (2004) The ESPAD Report 2003: Alcohol and Other Drug Use Among Students in 35 European Countries. The Swedish Council for Information on Alcohol and Other Drugs (CAN), Stockholm.

Hommer D, Momenan R, Kaiser E, Rawlings R (2001) Evidence for a gender-related effect of alcoholism on brain volumes. *Am J Psychiatry* 158:198–204.

Hunt WA (1993) Are binge drinkers more at risk of developing brain damage? *Alcohol* 10:559–561.

- Jennison KM (2004) The short-term effects and unintended long-term consequences of binge drinking in college: a 10-year follow-up study. *Am J Drug Alcohol Abuse* 30:659–684.
- Johnson CA, Xiao L, Palmer P, Sun P, Wang Q, Wei Y, Jia Y, Grenard JL, Stacy AW, Bechara A (2008) Affective decision-making deficits, linked to a dysfunctional ventromedial prefrontal cortex, revealed in 10th grade Chinese adolescent binge drinkers. *Neuropsychologia* 46:714–726.
- Kamarajan C, Porjesz B, Jones KA, Chorlian DB, Padmanabhapillai A, Rangaswamy M, Stimus AT, Begleiter H (2005) Spatial-anatomical mapping of NoGo-P3 in the offspring of alcoholics: evidence of cognitive and neural disinhibition as a risk for alcoholism. *Clinical Neurophysiology* 116:1049–1061.
- Kaseda Y, Miyazato Y, Ogura C, Nakamoto H, Uema T, Yamamoto K, Ohta I (1994) Correlation between event-related potentials and MR measurements in chronic alcoholic patients. *Jpn J Psychiatry Neurol* 48:23–32.
- Keller S, Maddock JE, Laforge RG, Velicer WF (2007) Heinz-Dieter Basler. Binge drinking and health behavior in medical students. *Addict Behav* 32:505–515.
- Kirmizi-Alsan E, Bayraktaroglu Z, Gurvit H, Keskin YH, Emre M, Demiralp T (2006) Comparative analysis of event-related potentials during Go/NoGo and CPT: decomposition of electrophysiological markers of response inhibition and sustained attention. *Brain Res* 1104:114–128.
- Kokavec A, Crowe SF (1999) A comparison of cognitive performance in binge versus regular chronic alcohol misusers. *Alcohol Alcohol* 34:601–608.
- Koopmans JR, van Doornen LJ, Boomsma DI (1997) Association between alcohol use and smoking in adolescent and young adult twins: a bivariate genetic analysis. *Alcohol Clin Exp Res* 21:537–546.
- Kypri K, Langley J, Stephenson S (2005) Episode-centred analysis of drinking to intoxication in university students. *Alcohol Alcohol* 40:447–452.
- Lange JE, Clapp JD, Turrisi R, Reavy R, Jaccard J, Johnson MB, Voas RB, Larimer M (2002) College binge drinking: what is it? Who does it? *Alcohol Clin Exp Res* 26:723–730.
- Levy F, Farrow M (2001) Working memory in ADHD: prefrontal/parietal connections. *Curr Drug Targets* 2:347–352.
- Lund KE, Tefre EM, Amundsen A, Nordlund S (2008) Cigarette smoking, use of snuff and other risk behaviour among students. *Tidsskr Nor Laegeforen* 128:1808–1811.
- Mann K, Ackermann K, Croissant B, Mundle G, Nakovics H, Diehl A (2005) Neuroimaging of gender differences in alcohol dependence: are women more vulnerable? *Alcohol Clin Exp Res* 29:896–901.
- Markwiese BJ, Acheson SK, Levin ED, Wilson WA, Swartzwelder HS (1998) Differential effects of ethanol on memory in adolescent and adult rats. *Alcohol Clin Exp Res* 22:416–421.
- McKee SA, Hinson R, Rounsaville D, Petrelli P (2004) Survey of subjective effects of smoking while drinking among college students. *Nicotine Tob Res* 6:111–117.
- McNally AM, Palfai TP (2001) Negative emotional expectancies and readiness to change among college student binge drinkers. *Addict Behav* 26:721–734.
- Medina KL, McQueeney T, Nagel BJ, Hanson KL, Schweinsburg AD, Tapert SF (2008) Prefrontal cortex volumes in adolescents with alcohol use disorders: unique gender effects. *Alcohol Clin Exp Res* 32:386–394.
- Miyazato Y, Ogura C (1993) Abnormalities in event-related potentials: N100, N200 and P300 topography in alcoholics. *Jpn J Psychiatry Neurol* 47:853–862.
- Monti PM, Miranda R Jr, Nixon K, Sher KJ, Swartzwelder HS, Tapert SF, White A, Crews FT (2005) Adolescence: booze, brains, and behavior. *Alcohol Clin Exp Res* 29:207–220.
- Näätänen R, Picton TW (1986) N2 and automatic versus controlled processes. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 38:169–186.
- Nagel BJ, Schweinsburg AD, Phan V, Tapert SF (2005) Reduced hippocampal volume among adolescents with alcohol use disorders without psychiatric comorbidity. *Psychiatry Res* 139:181–190.
- Newes-Adeyi G, Chen CM, Williams GD, Fader VB (2005) Surveillance report 74: trends in underage drinking in the United States 1991–2003. NIAAA, Division of Epidemiology and Prevention Research, Alcohol Epidemiologic Data System, Rockville, MD.
- Olbrich HM, Maes H, Gann H, Hagenbuch F, Feige B (2000) Auditory and visual event-related potentials in alcoholics: abnormalities of components and brain electrical field. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 250:215–220.
- Olbrich HM, Maes H, Valerius G, Langosch JM, Gann H, Feige B (2002) Assessing cerebral dysfunction with probe-evoked potentials in a CNV task – a study in alcoholics. *Clin Neurophysiol* 113:815–825.
- Oldfield RC (1971) The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh Inventory. *Neuropsychologia* 9:97–113.
- Parsons OA, Sinha R, Williams HL (1990) Relationships between neuropsychological test performance and event-related potentials in alcoholic and nonalcoholic samples. *Alcohol Clin Exp Res* 14:746–755.
- Porjesz B, Begleiter H (1993) Neurophysiological factors associated with alcoholism, in *Alcohol-Induced Brain Damage*. NIAAA Research Monograph No.22 (Hunt W, Nixon SJ eds), p. 89. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, Rockville.
- Presley CHA, Pimentel ER (2006) The introduction of the heavy and frequent drinker: a proposed classification to increase accuracy of alcohol assessments in postsecondary educational settings. *J Stud Alcohol* 67:324–331.
- Regan D (1988) Human brain electrophysiology: evoked potentials and magnetic fields in science and medicine. Appleton and Lange, London.
- Riccio CA, Waldrop JJ, Reynolds CR, Lowe P (2001) Effects of stimulants on the continuous performance test (CPT): implications for CPT use and interpretation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 13:326–335.
- Rodríguez Holguín S, Corral M, Cadaveira F (1999a) Event-related potentials elicited by a visual continuous performance task in children of alcoholics. *Alcohol* 19:23–30.
- Rodríguez Holguín S, Porjesz B, Chorlian DB, Polich J, Begleiter H (1999b) Visual P3a in male alcoholics and controls. *Alcohol Clin Exp Res* 23:582–591.
- Rugg MD, Coles MGH (1995) The ERP and cognitive psychology: conceptual issues, in *Electrophysiology of Mind. Event-Related Potentials and Cognition* (Rugg MD, Coles MGH eds), pp. 27–39. Oxford University Press, Oxford.
- Rugg MD, Cowan CP, Nagy ME, Milner AD, Jacobson I, Brooks DN (1988) Event related potentials from closed head injury patients in an auditory “oddball” task: evidence of dysfunction in stimulus categorisation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51:691–698.
- Rugg MD, Pickles CD, Potter DD, Doyle MC, Pentland B, Roberts RC (1993) Cognitive brain potentials in a three-stimulus auditory “oddball” task after closed head injury. *Neuropsychologia* 31:373–393.
- Schmid B, Hohm E, Blomeyer D, Zimmermann US, Schmidt MH, Esser G, Laucht M (2007) Concurrent alcohol and tobacco use during early adolescence characterizes a group at risk. *Alcohol Alcohol* 42:219–225.
- Schorling JB, Gutgesell M, Klas P, Smith D, Keller A (1994) Tobacco, alcohol and other drug use among college students. *J Subst Abuse* 6:105–115.
- Silvers JM, Tokunaga S, Mittleman G, Matthews DB (2003) Chronic intermittent injections of high-dose ethanol during adolescence produce metabolic, hypnotic, and cognitive tolerance in rats. *Alcohol Clin Exp Res* 27:1606–1612.
- Smid HG, de Witte MR, Homminga I, van den Bosch RJ (2006) Sustained and transient attention in the continuous performance task. *J Clin Exp Neuropsychol* 28:859–883.
- Syre TR, Martino-McAllister JM, Vanada LM (1997) Alcohol and other drug use at a university in the southeastern United States: survey findings and implications. *Coll Stud J* 31:373–381.
- Tapert SF, Brown SA (1999) Neuropsychological correlates of adolescent substance abuse: four-year outcomes. *J Int Neuropsychol Soc* 5:481–493.
- Tapert SF, Granholm E, Leedy NG, Brown SA (2002) Substance use and withdrawal: neuropsychological functioning over 8 years in youth. *J Int Neuropsychol Soc* 8:873–883.
- Tapert SF, Schweinsburg AD, Barlett VC, Brown SA, Frank LR, Brown GG, Meloy MJ (2004) Blood oxygen level dependent response and spatial working memory in adolescents with alcohol use disorders. *Alcohol Clin Exp Res* 28:1577–1586.
- Tokunaga S, Silvers JM, Matthews DB (2006) Chronic intermittent ethanol exposure during adolescence blocks ethanol-induced inhibition of spontaneously active hippocampal pyramidal neurons. *Alcohol Clin Exp Res* 30:1–6.

- Townshend JM, Duka T (2005) Binge drinking, cognitive performance and mood in a population of young social drinkers. *Alcohol Clin Exp Res* 29:317–325.
- Varela J, Braña T, Real E, Rial A (2005) Validación empírica do AUDIT (Cuestionario de Identificación dos trastornos debidos ó consumo de alcohol) na poboación xeral galega (Validation of AUDIT for Galician population). Consellería de Sanidade-Sergas (Xunta de Galicia). Santiago de Compostela, Spain.
- Wechsler H, Austin SB (1998) Binge drinking: the five/four measure. *J Stud Alcohol* 59:122–124.
- Wechsler H, Davenport A, Dowdall G, Moeykens B, Castillo S (1994) Health and behavioral consequences of binge drinking in college. A national survey of students at 140 campuses. *JAMA* 272:1672–1677.
- Wechsler H, Dowdall GW, Davenport A, Castillo S (1995) Correlates of college student binge drinking. *Am J Public Health* 85:982–985.
- Wechsler H, Lee JE, Kuo M, Lee H (2000) College binge drinking in the 1990s: a continuing problem. Results of the Harvard School of Public Health 1999 College Alcohol Study. *J Am Coll Health* 48:199–210.
- Wechsler H, Lee JE, Kuo M, Seibring M, Nelson TF, Lee H (2002) Trends in college binge drinking during a period of increased prevention efforts. Findings from 4 Harvard School of Public Health College Alcohol Study surveys: 1993–2001. *J Am Coll Health* 50:203–217.
- Weissenborn R, Duka T (2003) Acute alcohol effects on cognitive function in social drinkers: their relationship to drinking habits. *Psychopharmacology (Berl)* 165:306–312.
- White A (2006) Many college freshmen drink at levels far beyond the binge threshold. *Alcohol Clin Exp Res* 30:1006–1010.
- White AM, Ghia AJ, Levin ED, Swartzwelder HS (2000) Binge pattern ethanol exposure in adolescent and adult rats: differential impact on subsequent responsiveness to ethanol. *Alcohol Clin Exp Res* 24:1251–1256.
- White AM, Swartzwelder HS (2004) Hippocampal function during adolescence: a unique target of ethanol effects. *Ann N Y Acad Sci* 1021:206–220.
- Williams JR (2008) The Declaration of Helsinki and public health. *Bull World Health Organ* 86:650–651.
- World Health Organization (2004) Global Status Report on Alcohol 2004. Department of Mental Health and Substance Abuse, World Health Organization, Geneva.
- Xing Y, Ji C, Zhang L (2006) Relationship of binge drinking and other health-compromising behaviors among urban adolescents in China. *J Adolesc Health* 39:495–500.
- Young AM, Morales M, McCabe SE, Boyd CJ, Darcy H (2005) Drinking like a guy: frequent binge drinking among undergraduate women. *Subst Use Misuse* 40:241–267.
- Zhang XL, Begleiter H, Porjesz B, Litke A (1997a) Electrophysiological evidence of memory impairment in alcoholic patients. *Biol Psychiatry* 42:1157–1171.
- Zhang XL, Begleiter H, Projesz B (1997b) Is working memory intact in alcoholics? An ERP study. *Psychiatry Res* 75:75–89.

2. Segundo artículo: Reduced anterior prefrontal cortex activation in young binge drinkers during a visual working memory task.

El segundo artículo publicado se centró en el análisis del componente LPC de los PEs durante la realización de la prueba de ejecución continua y llevó a plantear propuestas neuroestructurales con relación a procesos de memoria de trabajo visual. El resultado más destacable fue que los participantes BD presentaron menor amplitud de dicho componente en la condición *matching* que los controles, que se asoció con una menor activación en el córtex prefrontal anterior derecho. Este resultado se discute en el artículo que se anexa a continuación, publicado en el número 109 de la revista *Drug and Alcohol Dependence*, en junio de 2010.



Reduced anterior prefrontal cortex activation in young binge drinkers during a visual working memory task

Alberto Crego*, Socorro Rodríguez-Holguín, María Parada, Nayara Mota, Montserrat Corral, Fernando Cadaveira

Department of Clinical Psychology and Psychobiology, University of Santiago de Compostela, Galicia, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 26 June 2009

Received in revised form 29 October 2009

Accepted 27 November 2009

Available online 15 January 2010

Keywords:

ERPs

eLORETA

Binge drinking

University students

Working memory

Prefrontal cortex

ABSTRACT

Working memory (WM) is a major cognitive function that is altered by chronic alcohol consumption. This impairment has been linked to alterations in the hippocampus and prefrontal cortex (PFC). Animal and human studies have shown that the adolescent brain is more sensitive to the neurotoxic effects of alcohol than the adult brain, particularly those structures that mature late on in development, such as the hippocampus and prefrontal brain. The aim of the present study was to assess visual working memory and its neural correlates in young university students who partake in intermittent consumption of large amounts of alcohol (binge drinkers). A sample of 42 binge drinkers and 53 corresponding control subjects performed an identical pairs continuous performance task (IP-CPT) in a combined event-related potential (ERP) and exact low-resolution brain electromagnetic tomography (eLORETA) study. The results revealed that, despite adequate performance, binge drinkers showed a smaller late positive component (LPC) associated with hypoactivation of the right anterior prefrontal cortex (aPFC) for matching stimuli, in comparison with control subjects. These findings may reveal binge drinking-related functional alteration in recognition working memory processes and suggest that impaired prefrontal cortex function may occur at an early age in binge drinkers.

© 2009 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Alcohol abuse is probably the most common type of drug abuse in Western countries. The effects of alcohol on the central nervous system (CNS) have been widely studied in animals, and the neurocognitive, neuroanatomical and neurofunctional consequences of alcoholism in humans is well-known (for a review see [Oscar-Berman and Marinkovic, 2007](#)). In recent decades, there has been increasing concern regarding the neurocognitive effects of alcohol in adolescents and young people because of the high prevalence of alcohol abuse among this population.

Epidemiological studies across the USA and UK indicate that around 40% of university students are binge drinkers ([Gill, 2002](#); [Wechsler et al., 2000, 2002](#)). In a recent study by our research group in Spain ([Caamaño-Isorna et al., 2008](#)), 37% of first-year university students ($N=2700$) were found to consume large amounts of alcohol ("risky consumption") and 12.2% were classified as binge drinkers. Binge drinking (BD) is characterized by the consumption of large amounts of alcohol in a short time, followed by a period

of abstinence, as opposed to regular drinking in which a person may consume similar amounts of alcohol weekly but without the extremes of alcohol intoxication, and is common among young people, especially university students, and particularly on Thursdays and weekend days ([Beets et al., 2009](#)).

A standardized conceptual definition of BD was proposed by the US National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism ([NIAAA, 2004](#)): "a binge is a pattern of drinking alcohol that brings blood alcohol concentration to 0.08 g percent or above. For the typical adult, this pattern corresponds to consuming five or more drinks (four or more for females), in about 2 h". This definition of BD is similar to that used in most epidemiological studies, however, it does not specify the time period or number of binge events that would describe a long-term BD pattern. The inclusion of a minimum criterion for frequency of BD episodes is necessary to define a BD pattern (for a review, see [Courtney and Polich, 2009](#)). This temporal aspect of a BD pattern has been variably defined, mainly as at least once in the previous 2 weeks ([Keller et al., 2007](#); [Presley and Pimentel, 2006](#); [Syre et al., 1997](#); [Wechsler et al., 1994, 2000](#); [Wechsler and Austin, 1998](#); [White et al., 2006](#)) or in the previous month ([Griffiths et al., 2006](#); [Jennison, 2004](#); [McNally and Palfai, 2001](#); [Xing et al., 2006](#)). In the USA, one standard alcoholic drink equals 14 g of alcohol. However, in Europe (except Portugal and UK) and Australia, one standard alcoholic drink equals about 10 g of alcohol, which obviously affects the definition of BD. Thus, most widely accepted and

* Corresponding author at: Departamento de Psicología Clínica e Psicobiología, Facultad de Psicología, Campus Universitario Sur, E-15705 Santiago de Compostela, Galicia, Spain. Tel.: +34 981 563100x13915; fax: +34 981 528071.

E-mail address: alberto.crego@usc.es (A. Crego).

used definition of BD pattern includes two criteria for minimum consumption: a quantity/frequency criterion (consumption of five or more standard alcoholic drinks – six in Europe and Australia – on the same occasion one or more times per month) and a speed of consumption criterion (five or more standard alcoholic drinks in 2 h, i.e. three or more per hour) (Ministerio de Sanidad y Consumo de España, 2008; NIAAA, 2004; World Health Organization, 2004).

Animal studies demonstrate that the intermittent consumption of high doses of alcohol causes major alterations in the CNS (Hunt, 1993; Jaatinen et al., 2003; Roberto et al., 2002; Tokunaga et al., 2006) and that the adolescent brain is more sensitive to the neurotoxic effects of alcohol and BD than the adult brain (Crews et al., 2000, 2006; Silvers et al., 2003; White et al., 2000). Alcohol particularly affects those structures of the brain that mature late on in development, such as the hippocampus and the prefrontal cortex (PFC) (Monti et al., 2005; White and Swartzwelder, 2004).

Human studies have also revealed the presence of neurostructural and neurocognitive anomalies in adolescents with alcohol use disorders (AUDs). According to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM-IV: American Psychiatric Association, 1994), AUDs include both alcohol abuse, which is characterized by a “maladaptive pattern of alcohol use manifested by recurrent and significant adverse consequences related to the repeated use of alcohol”, and alcohol dependence, which is defined as “a cluster of cognitive, behavioral, and physiological symptoms (such as tolerance for alcohol and withdrawal symptoms) indicating that the individual continues to use alcohol despite significant alcohol-related problems”. These studies have reported significant reductions in the volume of hippocampus and PFC (De Bellis et al., 2000, 2005; Medina et al., 2008; Nagel et al., 2005), and at the neurocognitive level, deficits in functions related to these areas, such as visuospatial attention, and particularly working memory (WM) (Brown and Tapert, 2004; Tapert and Brown, 1999; Tapert et al., 2002), in adolescents with AUD in comparison with paired controls. As regards BD, although few studies have investigated the neurobiological and neurocognitive effects of this pattern of alcohol consumption in non-clinical samples of adolescents and young people, it has been shown that young people who indulge in BD experience difficulty in carrying out tasks involving prefrontal cortex functions, such as WM, planning, attention and decision making (García-Moreno et al., 2008; Goudriaan et al., 2007; Hartley et al., 2004; Johnson et al., 2008; Townshend and Duka, 2005; Weissenborn and Duka, 2003). Weissenborn and Duka (2003) compared BD and non-BD students and found that the performance of the binge drinkers in a spatial working memory test was significantly poorer than that of the non-binge drinkers. Similarly, Townshend and Duka (2005) found that female binge drinkers performed worse in a spatial working memory task than non-binge drinkers.

Working memory is therefore one of the cognitive functions most affected by AUDs. Impairment of this cognitive function is probably related to the effects of alcohol on brain structures such as the hippocampus and the PFC. Studies with young binge drinkers, although still scarce, also indicate a possible deficit in this function. Therefore, the aim of the present study was to explore visual working memory function and its neural correlates in young binge drinkers.

One of the most useful tasks in exploring the neural correlates of WM is the continuous performance task (CPT) (Baddeley, 2001; Borgaro et al., 2003; Riccio et al., 2001). A typical CPT requires attention to a continuous stream of data demonstrated by response to specific target stimuli. In this task, subjects are typically asked to monitor a long series of visually presented digits, letters or other characters appearing at regular intervals, and to respond when they observe a pre-designated target (Rosvold et al., 1956). A specific variant of this task, the identical pairs continuous per-

formance task (IP-CPT) is a high processing load version in which subjects have to identify the consecutive repetition of any item in a sequence (Cornblatt et al., 1988; Keilp et al., 1997). This task has been used to assess psychiatric diseases, such as schizophrenia and attentional-deficit hyperactivity disorder, and has proved to be useful in characterizing neural processes associated with impaired attention and WM in such diseases (Perlstein et al., 2003; Salgado-Pineda et al., 2003, 2004). Although it is difficult to reach general conclusions because of the variability among studies as regards the design of specific tasks, the analytical techniques and the outcomes measured, it can be concluded that IP-CPT involves activation of frontal, limbic, subcortical and posterior brain structures responsible for sensorial integration (Keilp et al., 1997). Adler et al. (2001) used fMRI to explore cerebral activity in subjects executing an IP-CPT with a random stream of four-digit numerals, in which the subjects had to respond by pressing a button when the same four-digit numeral appeared twice in succession during the sequence. The authors found that this task was associated with significantly larger activation of prefrontal cortex, bilateral posterior temporal cortex, bilateral putamen and thalamus than occurred in a simple CPT. The authors attributed this increase in activation to increased memory processing demands by the IP-CPT.

In the present study we recorded event-related potentials (ERPs) in order to explore the neural correlates of visual WM during IP-CPT. The IP-CPT elicits an ERP component, named the late positive complex (LPC), which has been closely related to WM processes and PFC activation (Düzel et al., 2001; Schendan and Maher, 2009) and consists of a broad positive waveform with centro-parietal maximum amplitude and peak latency at about 500–700 ms post-stimulus. It is known that ERP studies enable investigation of the electrical brain responses associated with cognitive processes with high temporal resolution, and ERPs (especially the P3 family components) have been widely used to assess the neurocognitive effects of alcohol in different populations (chronic alcoholics, abstinent chronic alcoholics, and children of alcoholics) (Cadaveira et al., 1991; Cohen et al., 1997; Cristini et al., 2003; Kamarajan et al., 2005; Miyazato and Ogura, 1993; Rodríguez-Holguín et al., 1999). However, to our knowledge only two studies have used ERPs to explore BD in young people. Ehlers et al. (2007) used a facial emotional expression recognition task and evaluated ERPs in young adults with a history of BD during adolescence. They reported that young adults participating in BD during adolescence displayed a lower amplitude in a late subcomponent of P3 (P450) than subjects who did not partake in BD during adolescence. The authors suggested that these anomalies may be associated with a loss or delay in the development of inhibitory brain systems in binge drinkers. Recently, Maurage et al. (2009) used a test–retest paradigm and reported that short-term BD can produce marked cerebral dysfunction undetectable by behavioral measures alone. The results of the study revealed that, after 9 months of BD, subjects presented significantly delayed latencies for P1, N2 and P3 components elicited by emotional auditory stimuli compared with controls, with no behavioral differences.

In the present study, the LPC elicited in response to a visual identical pairs continuous performance task and its neural sources were analyzed in order to assess the effects of binge drinking on working memory processes in healthy young university students (without AUDs). Exact low-resolution electromagnetic tomography (eLORETA) was used to estimate the cerebral sources of LPC. This software enables examination of specific sources of neural activation during the activity measured at the scalp. The main objectives of the present study were: (i) to establish any differences in LPCs between binge drinkers and control university students, and (ii) to examine possible BD-related differences in the pattern of neural activation associated with the LPC, which may reveal any alteration in working memory processes.

Table 1
Demographic and drinking characteristics of the control and BD groups (mean \pm SD).

| | Control | BD |
|---|------------------------|------------------------|
| N (females) | 53 (26) | 42 (21) |
| Age (range) | 18.7 \pm 0.5 (18–20) | 18.9 \pm 0.5 (18–20) |
| Handedness (right/left) | 49/4 | 41/1 |
| Caucasian ethnicity (%) | 100 | 100 |
| Family history of alcohol dependence ^a | 2 | 3 |
| Family history of substance abuse disorder ^a | 1 | 1 |
| Tobacco smokers | 8 | 17 |
| Occasional use of cannabis ^b | 12 | 17 |
| Age of onset on alcohol consumption | 15.3 \pm 2.9 | 14.4 \pm 1.3 |
| Quantity of consumption: drinks per occasion ^{c,*} | 1.0 \pm 0.9 | 5.1 \pm 2.1 |
| Drinks in the last week self-reported ^d | 2.79 \pm 0.3 | 18.69 \pm 12.17 |
| Speed of consumption: drinks per hour ^e | 0.6 \pm 0.5 | 3.8 \pm 0.7 |
| BD episodes in the last 2 weeks ^f | 0.2 \pm 0.6 | 1.9 \pm 1.8 |
| Times drunk in the last 6 months ^f | 1.37 \pm 3.4 | 14.02 \pm 16.1 |
| Percentage of times became drunk when drinking ^f | 7.02 \pm 13.6 | 47.62 \pm 32.77 |
| Total AUDIT score (range) ^g | 2.3 \pm 2.1 (0–8) | 12.8 \pm 4.8 (5–18) |
| SCL-90-R: GSI percentile scores | 61.82 \pm 16.30 | 53.15 \pm 31.41 |

* $t < 0.001$ significant group differences (control vs. BD).

^a First-degree family history.

^b Less than 10 occasions per year.

^c 1 standard alcoholic drink equals 10 g of alcohol.

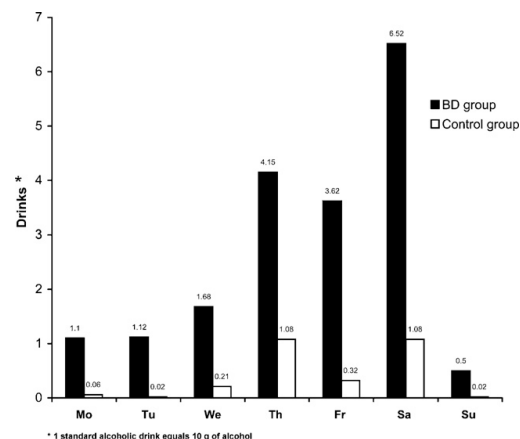


Fig. 1. Mean number of drinks that the BD and control subjects consumed on each day of the last week.

which refers to the speed of drinking (average number of drinks consumed per hour).

Therefore, subjects who (1) drank six or more standard alcoholic drinks on the same occasion, one or more times per month and, during these episodes, (2) drank at a speed of consumption of at least three drinks per hour, were classified as binge drinkers. Those who (1) drank six standard alcoholic drinks on the same occasion less than once per month and (2) drank at a maximum speed of consumption of two drinks per hour, were classified as non-BD (see Fig. 1). Non-BD alcohol consumers were used as the comparison (control) group, rather than abstainers, because the latter are scarce amongst young university students (at least in the study population). Thus, the low level of alcohol consumption of the subjects in the control group was representative of most of the students surveyed, and the amounts, frequency and speed at which they drank guaranteed the absence of a BD pattern or any other type of alcohol-related problems.

The initially selected subjects were interviewed about their personal and family history of alcoholism and medical or psychopathological disorders. The interview comprised a translated and adapted version of the Semi-Structured Assessment for the Genetics of Alcoholism (SSAGA), Individual Assessment Module (IAM) and Family History Assessment Module (FHAM), designed by the Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism (COGA) (Bucholz et al., 1994). Questions about individual and familiar psychopathological problems were based on DSM-IV criteria and at least one other diagnostic classification system. The Symptom Checklist-90-Revised questionnaire (SCL-90-R, Derogatis, 2002) was also applied in order to detect any psychopathological symptoms. Alcohol abuse/dependence was assessed in all subjects, both controls and binge drinkers, by use of the AUDIT. The original AUDIT has been validated to assess alcohol-related problems or disorders (Allen et al., 1997; Babor et al., 2001; Conigrave et al., 1995), and specifically in university students (Aertgeerts et al., 2000; Fleming et al., 1991). AUDIT scores in the range of 8–19 reveal “risky” consumption, while scores of 20 or above warrant further diagnostic evaluation for alcohol dependence. Information on tobacco, cannabis and other drugs use was obtained from the subjects’ responses to items about drugs use included in the questionnaire.

The exclusionary criteria were non-corrected sensory deficits, any episode of loss of consciousness for more than 20 min, history of traumatic brain injury or neurological disorder, personal history of psychopathological disorders (DSM-IV Axis I and Axis II disorder).

2. Methods

2.1. Participants

Ninety-five first-year university students (age range 18–20 years) participated in the study. Forty-two of the participants (21 females) were classified as binge drinkers (BD) and 53 (26 females) as controls (see Table 1).

For sample selection, first-year students at the University of Santiago de Compostela (Spain) ($N = 2700$) were asked to complete a questionnaire during class. The initial sample used in the present study is the same as that used in an epidemiological study carried out by our research group (Caamaño-Isorna et al., 2008). The questionnaire included the Galician validated version of the Alcohol Use Disorder Identification Test (AUDIT) (Varela et al., 2005), items 10, 11 and 12 of the Alcohol Use Questionnaire (AUQ, Townshend and Duka, 2002), i.e. speed of drinking (average number of drinks consumed per hour), number of times the subject became drunk in the previous 6 months and percentage (average) number of times the subject became drunk when drinking, as well as other items regarding alcohol use—frequency of BD episodes in the previous 2 weeks and the previous month, number of drinks per occasion, number of drinks consumed on each day of the last week, age of onset of use, etc., and other drug use (type of drug use, frequency of consumption, etc.).

According to the quantitative definition of BD used in European countries such as Spain, where a standard alcoholic drink equals about 10 g of alcohol, this study established the criterion for consumption, of six or more standard alcoholic drinks on the same occasion, one or more times per month. This data was obtained from the subject’s response to question 3 of the AUDIT (“How often do you have six or more drinks on one occasion? Never/Less than monthly/Monthly/Weekly/Daily or almost daily”). In addition to this quantity/frequency criterion, speed of alcohol consumption was also considered. To be classified as binge drinkers, subjects had to drink at least three drinks per hour during BD episodes. This data was obtained from the subject’s response to question 11 of AUQ,

ders), family history of major psychopathological disorders (major depressive disorder, schizophrenia or anxiety disorders according to DSM-IV criteria) in first-degree relatives, regular cannabis consumption (at least once a week), personal history of regular or occasional use of other drugs (opiates, hallucinogens, cocaine, amphetamine compounds or medically prescribed psychoactive substances) and percentile scores >90 for the global severity index (GSI) or at least two symptomatic dimensions of the SCL-90-R. As regards alcohol consumption, subjects with AUDs (AUDIT scores ≥ 20) and subjects with complete absence of consumption (abstainers) were excluded from the study. Family history of alcohol was also assessed. This was not an exclusionary criterion because of the general purposes of the research. Nonetheless, there were no cases of high density familiar history of alcoholism (defined as the presence of one first-degree and at least another two first- or second-degree relatives) in the subjects selected for this study; three BD and two control subjects had one alcoholic first-degree relative.

There were no significant differences between BD and Control groups in the sociodemographical and psychological variables considered (age, gender, ethnicity – all were Caucasian –, handedness, occasional use of cannabis, family history of alcohol dependence or substance abuse disorder, any SCL-90-R score scale) other than those related to alcohol consumption.

The experiment was undertaken in compliance with Spanish legislation and the code of ethical principles for medical research involving human subjects outlined by the World Medical Association (Declaration of Helsinki: see Williams, 2008). Participants signed an informed consent form and were paid 15 euros for participating in the entire experiment.

2.2. Procedure

Participants were asked to abstain from consuming drugs and alcohol for 12 h before the experiment. In addition, they were instructed not to smoke or drink tea or coffee for at least 3 h prior to the experiment. Compliance with these restrictions was self-reported by the subjects. Each subject was seated in a comfortable armchair located in a light- and sound-attenuated electrically shielded room, and a brain cap and electrodes (see below) were fitted to the subject's head. General instructions were given to avoid movements during the test and the task was explained.

A visual IP-CPT, originally developed by Cornblatt et al. (1988), was used. In comparison with other CPT tasks, this test is considered to demand high attention and WM (Cornblatt et al., 1988). Participants have to respond when the same stimulus appears in two consecutive trials (an identical pair), ensuring that subjects will decode each stimulus carefully, to determine whether the next item is a match.

Two hundred stimuli, size $2.6^\circ \times 2.6^\circ$ visual angle, were presented at random in the centre of a computer monitor placed 100 cm in front of the subject's eyes. The stimulus duration was 50 ms and the interstimulus interval (ISI) varied between 2500 and 2800 ms. The stimuli consisted of 60 different abstract figures, which were difficult to verbalize. Participants were instructed to press a button with the preferred hand when two consecutive identical stimuli appeared (probability = 0.2) and not to respond in the other cases (probability = 0.8). They had therefore to maintain each figure present in the WM during the ISI, and had to respond if the next figure was the same (see Fig. 2).

2.3. ERP recording

The electroencephalogram (EEG) was recorded with Brain Vision Recorder system using a Braincap with 32 synerized Ag–AgCl electrodes placed at AF3, AFz, AF4, F7, F3, Fz, F4, F8, FC3, FCz, FC4, C3, Cz, C4, CP3, CPz, CP4, T7, T8, P7, P3, Pz, P4, P8, PO7, PO3, POz, PO4, PO8, O1, Oz and O2 (according to the extended 10–20 International System). All active electrodes were referred to the nose tip and grounded with an electrode placed at FPz. Vertical electrooculogram (EOG) activity was recorded bipolarly from above and below the left eye to control eye movements and blinks. Electrode impedances were kept below 5 k Ω . EEG signals were continuously amplified and digitized at a rate of 500 Hz, and filtered on-line with a 0.01–100 Hz band pass filter.

2.4. Data analysis

2.4.1. Behavioral analysis. Only reaction times (RTs) occurring between 100 and 1200 ms after the onset of a matching stimulus were considered as correct responses. Responses to the non-matching stimuli were scored as false alarms, and failures to respond to matching stimuli were defined as omissions. The RTs and the percentage of correct responses, false alarms and omissions were analyzed by ANOVA, with two between-subjects factors: Group (BD and control) and Gender (male and female).

2.4.2. ERP analysis. All EEG data were analyzed with Brain Vision Analyzer software (Version 1.05). The EEG was corrected for ocular artifacts by the procedure developed by Gratton et al. (1983). It was then digitally filtered off-line with a 0.1–30 Hz bandpass filter and segmented into epochs of 1000 ms from 100 ms pre-stimulus to 900 ms post-stimulus. Baseline correction was applied, epochs exceeding $\pm 80 \mu\text{V}$ at any scalp electrode were rejected (this criterion resulted in less than 4% of rejected epochs) and EEG epochs corresponding to incorrect responses (omissions or false alarms) were excluded. Average ERPs time-locked to matching and non-matching stimuli were computed separately for each participant.

The ERP data were examined by temporal Principal Components Analysis (tPCA) to ensure correct identification of LPC. This analysis is recommended for identifying and quantifying ERP components independently of the influences of adjacent or subadjacent components (Chapman and McCrary, 1995; Dien, 1998). It also enables identification of hidden ERP components and prevents possible misinterpretations that occur with traditional visual inspection of grand averages. The tPCA provides two matrices, one for factor loadings and another for factor scores. The first shows the load of each factor over time, and the second provides information about the extent to which each factor is present in the averaged ERPs at each electrode site. The factor scores are transformed values of the original voltages, which may be considered as “clean amplitudes” and thus can be used as a measure of the amplitude.

A covariance-matrix-based tPCA was applied for both conditions (matching and non-matching stimuli). The decision regarding selection of the number of components (or factors) was based on the results of the scree test (Cattell, 1966). The number of data points (factors) above the “break” in the scree test was tested by running multiple factor analyses and manually setting the number of factors to be retained. Nine factors, which accounted for 94.8% of the total variance, were finally selected. Extracted factors were then submitted to Promax rotation. Promax rotation was used



Fig. 2. Description of the task: an example of the sequence of stimuli used and timing of stimuli presentation.

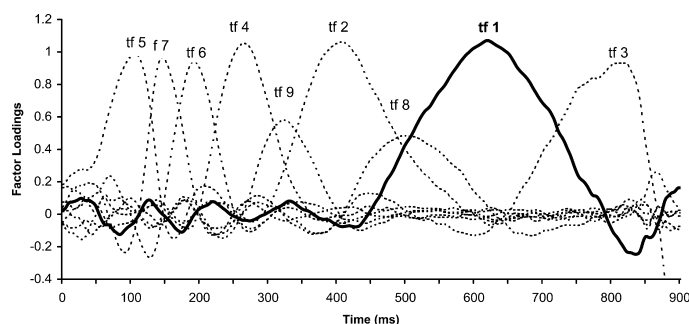


Fig. 3. PCA: factor loadings of the nine temporal factors (tf) after promax rotation. Factor 1, associated with LPC, is shown with a thick line.

because it minimizes miscalculations due to, e.g., misallocation of variance (Dien, 1998). The temporal and spatial characteristics of the components indicated that factor 1 (explained variance: 59%; latency: 625 ms) corresponded to the LPC. The nine temporal factors extracted are shown in Fig. 3.

The factor scores corresponding to LPC from both matching and non-matching stimuli were organized into three regions, each with six electrodes: frontal (F3, Fz, F4, FC3, FCz, and FC4), central (C3, Cz, C4, CP3, CPz, and CP4) and parietal (P3, Pz, P4, PO3, POz, and PO4). Preliminary statistical analyses were performed with the Gender factor included, and once it was verified that there were no major gender effects or interactions, this factor was not considered in the design. A mixed model ANOVA with four factors was used for the statistical analysis, with one between-subjects factor and three within-subject factors. The between-subjects factor was Group (BD and control) and the within-subject factors were Match Condition (matching and non-matching stimuli), Region (frontal, central and parietal) and Electrode (six channels).

An experiment-wise alpha level of 0.05 was used. Whenever appropriate, degrees of freedom were corrected by the conservative Greenhouse–Geisser estimate. All post hoc pair comparisons were performed with the Bonferroni adjustment for multiple comparisons, also with an alpha level of 0.05.

2.4.3. eLORETA analysis. On the basis of the scalp-recorded electric potential distribution, the exact low-resolution brain electromagnetic tomography (eLORETA) software (publicly available free academic software, at <http://www.uzh.ch/keyinst/loreta.htm>) was used to compute the cortical three-dimensional distribution of current density at LPC for matching trials in both groups. The eLORETA method is a distributed, linear weighted minimum norm inverse solution. The weights endow the tomography with the property of exact localization to test point sources, yielding images of current density with exact localization, albeit with low spatial resolution (i.e. neighboring neuronal sources will be highly correlated). The method and the proof of its exact zero-error localization property are described in Pascual-Marqui (2007, 2009).

It is also important to emphasize that eLORETA has no localization bias even in the presence of structured noise. In this sense, eLORETA is an improvement over previously developed tomographies (LORETA: Pascual-Marqui et al., 1994), and over the standardized version, sLORETA (Greenblatt et al., 2005; Pascual-Marqui, 2002; Sekihara et al., 2005).

The previously developed related tomographies LORETA and sLORETA (Pascual-Marqui, 2002; Pascual-Marqui et al., 1994) have been validated in several studies combining LORETA with other more established localization methods such as functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI, Mulert et al., 2004; Vitacco et al., 2002), structural MRI (Worrell et al., 2000), Positron Emission Tomogra-

phy (PET, Dierks et al., 2000; Pizzagalli et al., 2004; Zumsteg et al., 2005), and invasive implanted electrodes recordings (Zumsteg et al., 2006). The results of these studies also validate eLORETA, owing to its improved localization properties. It is worth emphasizing that deep structures such as the anterior cingulate cortex (ACC, Pizzagalli et al., 2004) and mesial temporal lobes (Zumsteg et al., 2006) can be correctly localized with this method.

Computations were made in a realistic head model (Fuchs et al., 2002), with the MNI152 template (Mazziotta et al., 2001), and with the three-dimensional solution space restricted to cortical gray matter. The intracerebral volume is partitioned in 6239 voxels at 5 mm spatial resolution. Thus, eLORETA images represent the electric activity at each voxel in neuroanatomic Montreal Neurological Institute (MNI) space as the exact magnitude of the estimated current density. Anatomical labels such as Brodmann areas are also reported using MNI space.

The grand mean LPC eLORETA images were computed by first calculating the eLORETA solution for each subject in the matching condition, and then averaging the current density values across all subjects for each group (BD and control).

The eLORETA software was then used to perform voxel-by-voxel between-group comparisons of the LPC current density distribution. Specifically, in order to identify possible differences in the brain electrical activity in matching trials between groups (BD and control), non-parametric statistical analyses of functional eLORETA images (Statistical non-Parametric Mapping; SnPM) were performed with a log-F-ratio statistic for independent groups. The results correspond to maps of log-F-ratio statistics for each voxel, for corrected $P < 0.05$. As explained in the review by Nichols and Holmes (2002), the SnPM methodology corrects for all multiple comparisons, and at the same time does not require any assumption of Gaussianity.

3. Results

3.1. Behavioral results

The behavioral data for each group are summarized in Table 2. No significant differences between the control and BD groups were

Table 2
Behavioral data from the control and BD groups (mean \pm SD).

| Behavioral performance | Control | BD |
|----------------------------|---------------------|---------------------|
| Correct response time (ms) | 579.39 \pm 151.68 | 573.02 \pm 167.21 |
| False alarms time (ms) | 583.87 \pm 183.24 | 578.77 \pm 173.54 |
| % Correct responses | 84.42% \pm 7.82 | 84.77% \pm 11.2 |
| % False alarms | 3.21% \pm 1.61 | 3.43% \pm 1.9 |
| % Omissions | 1.13% \pm 0.45 | 0.95% \pm 0.56 |

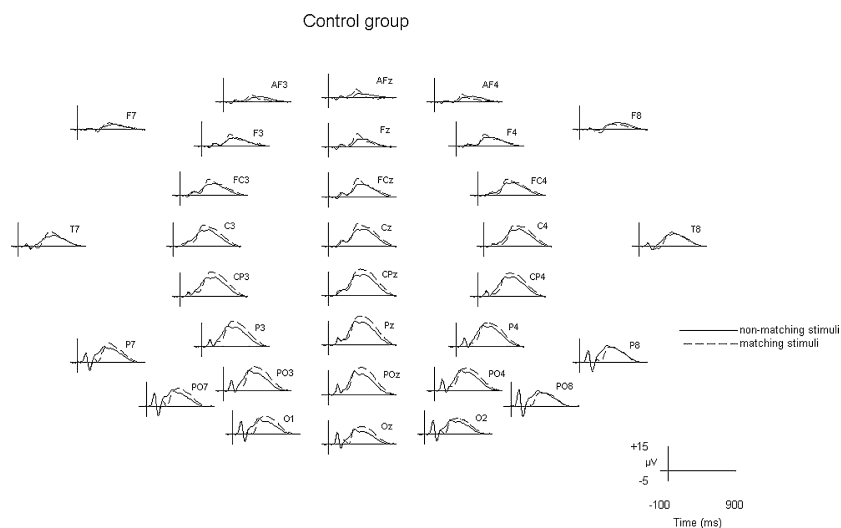


Fig. 4. Grand averages of event-related potentials from the control group in response to the non-matching stimuli (solid lines) and matching stimuli (dashed lines). Averages are presented for 32 electrode locations.

observed for RTs, percentage of correct responses, false alarms or omissions.

3.2. Electrophysiological results

The grand averages of the ERPs recorded in the control and BD groups are shown in Figs. 4 and 5, respectively. The LPC was identified by PCA, for both matching and non-matching conditions. The latency was approximately 625 ms, and maximum factor scores were obtained at central and parietal locations.

Analysis of the LPC revealed that Match Condition (matching or non-matching stimuli) had a significant effect [$F(1,91)=4.02$, $P<0.05$]. The LPC factor scores were significantly larger in the matching than in the non-matching condition. The analysis also revealed that Region had a significant effect [$F(2,182)=116.19$, $P<0.001$], with higher factor scores in posterior than anterior regions: Parietal > Frontal ($P<0.001$) and Central > Frontal ($P<0.001$). The Match Condition \times Group interaction showed significant effects [$F(1,91)=4.85$, $P<0.05$] with larger LPC factor scores in the Control than in the BD group in matching condition (see

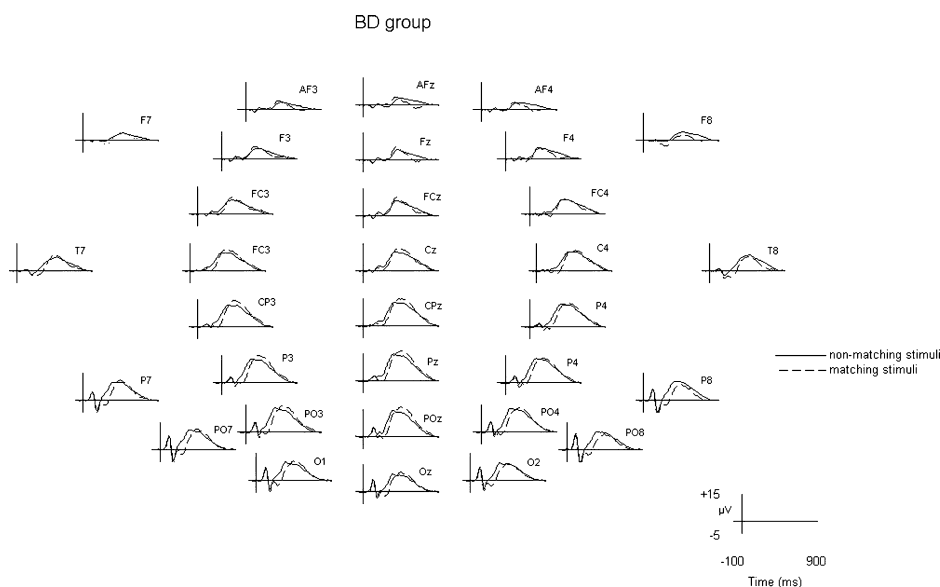


Fig. 5. Grand averages of event-related potentials from the BD group in response to the non-matching stimuli (solid lines) and matching stimuli (dashed lines). Averages are presented for 32 electrode locations.

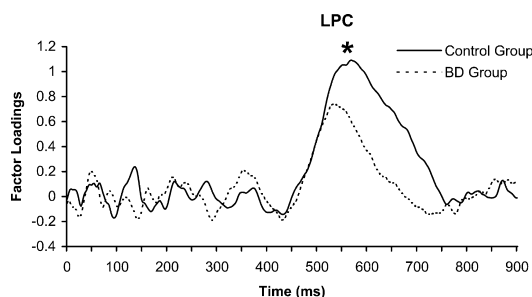


Fig. 6. Factor loadings of the LPC from the control group (solid line) and the BD group (dashed line) in response to the matching stimuli.

Fig. 6). Although there were no significant interactions involving Region, separate analyses were performed for each region, and showed that the difference between the two groups was only significant at the Frontal [$F(1,91)=5.48$, $P>0.05$] and Central [$F(1,91)=4.57$, $P>0.05$] regions.

3.3. eLORETA results

The eLORETA brain maps representing cortical regions where BD and control subjects showed maximal activation at LPC for the matching condition are shown in Fig. 7.

Table 3

Brain areas with significantly lower activation associated to LPC in the binge drinking than in the control group for matching stimuli.

| Anatomical region (BA) | MNI coordinates | Log-F-ratio |
|-----------------------------------|-----------------|-------------|
| Anterior prefrontal cortex (aPFC) | | |
| Superior frontal gyrus (10) | (20, 65, 10) | −2.88* |
| Medial frontal gyrus (10) | (15, 65, 15) | −2.86* |
| | (10, 65, 15) | −2.85* |

* Corrected $P<0.05$; BA: Brodmann area; MNI: Montreal Neurological Institute.

In the comparisons between the two groups, significant differences were found in matching trials. Significantly less activation was observed in the BD group than in the control group for matching stimuli in the right anterior prefrontal cortex (aPFC) (Brodmann area 10) (log-F-ratio = −2.85, corrected $P<0.05$). The eLORETA statistical non-parametric maps comparing electrical neuronal activity of BD and control subjects for matching stimuli at LPC are shown in Fig. 8. Those brain regions where the SnPM log-F-ratio statistic for independent groups was statistically significant are listed, along with the MNI coordinates, in Table 3.

4. Discussion

Little is known about the neurocognitive effects of repeated and intermittent excessive consumption of alcohol over short periods of time (BD) in human adolescents and young adults. In the present study, ERPs were recorded in a group of young BD and con-

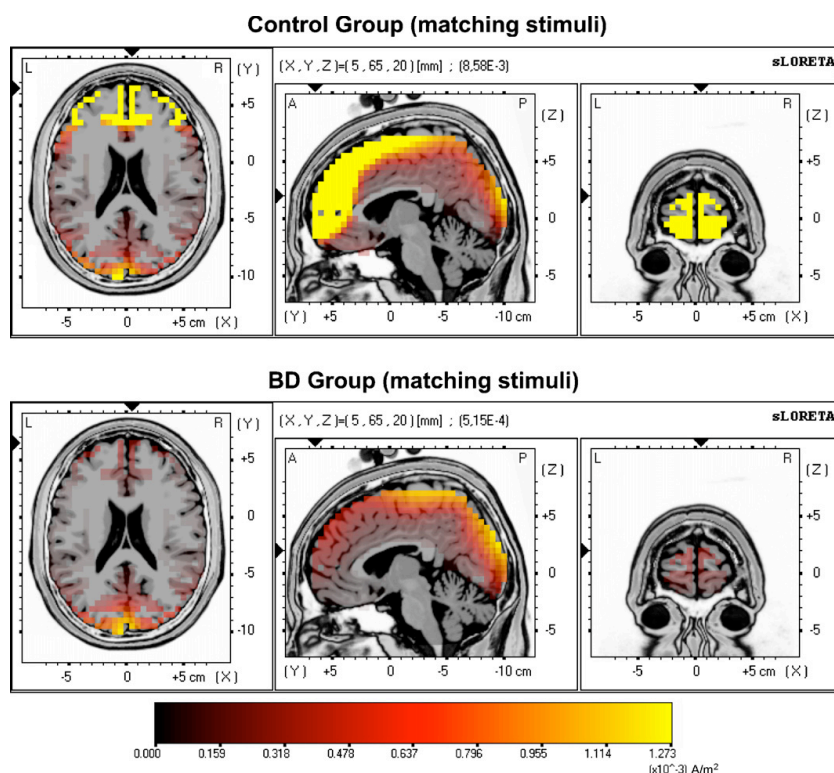


Fig. 7. Grand averages LPC eLORETA images showing exact current density maxima of binge drinkers ($n = 42$) and controls ($n = 53$) for the matching stimuli. Each map consists of axial, sagittal and coronal planes showing the same activation areas. Maxima are indicated in yellow. L, left; R, right; A, anterior; P, posterior. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of the article.)

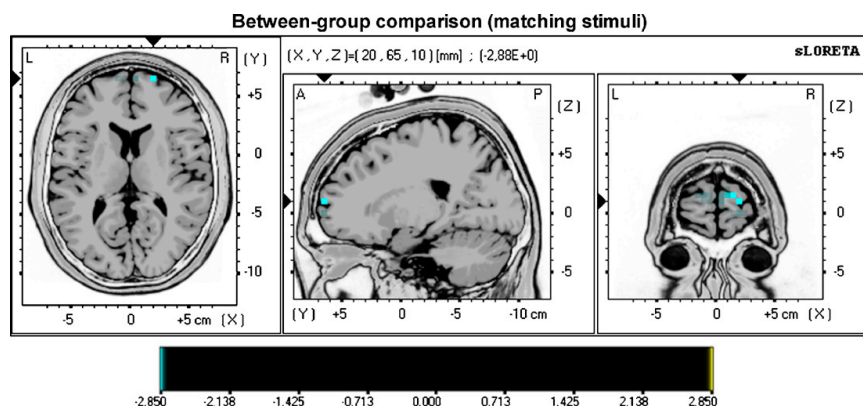


Fig. 8. eLORETA-based statistical non-parametric maps (SnPM) comparing the exact current density values between binge drinkers and control subjects for matching stimuli at LPC. Significantly reduced activation (corrected $P < 0.05$) in binge drinkers relative to controls is shown in blue color. L, left; R, right; A, anterior; P, posterior. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of the article.)

trol university students during the execution of a visual working memory task, and the LPC was analyzed. The cortical sources of the LPC were modeled and analyzed by eLORETA software. The specific aims were to establish whether the LPC differs between binge drinkers and control university students and to examine possible BD-related differences in LPC neural activation during processing in a visual working memory task.

The results revealed a reduction in the LPC and hypoactivation of the aPFC in the BD group in matching trials during the execution of the working memory task, although no behavioral differences between BD and control groups were observed.

Very few ERPs studies have been carried out in relation to BD. Ehlers et al. (2007) assessed ERPs during the execution of a facial emotional expression discrimination task in three groups of Southwest California Indians: adults with no regular BD during adolescence (mean intake per occasion before 18 was <five drinks – of 14 g of alcohol – per occasion) and no diagnosed drug dependence; adults with history of BD during adolescence (mean intake per occasion before 18 was >five drinks per occasion) with no diagnosed life-time drug dependence, and adults with history of BD during adolescence and diagnosed drug dependence comorbidity. The results revealed that adults with history of BD adolescence with no diagnosed life-time drug dependence showed a lower amplitude of a later subcomponent of P3 (P450) than adults with no regular BD during adolescence and no drug dependence. However, the decrease in the amplitude cannot be attributed exclusively to BD during adolescence, because family history of alcohol and conduct disorder or antisocial personality disorder were not excluded and were significant covariates in the analysis. Recently, Maurage et al. (2009) compared young adult binge drinkers (more than 10 drinks of 10 g of alcohol at least 2 times a week) with matched paired controls (both were first-year university student), in a test–retest paradigm over a 9-month period. In this study, the potentially biasing variables were controlled and the subjects included in the study had to meet strict selection criteria: no positive history of alcoholism, total absence of past or current drug consumption (including tobacco and medication), no history of psychiatric disorder and no moderate or high depression-anxiety scores. The results revealed that although the two groups did not differ in any psychological, behavioral or electrophysiological measures in the first session (before the subjects started binge drinking habits), 9 months later, the binge drinkers displayed significantly delayed latency in the P1, N2 and P3 components elicited by emotional audi-

tory stimuli in a discrimination task, relative to controls, still with no behavioral differences between the two groups.

These studies have revealed that young binge drinkers show electrophysiological anomalies in the processing of emotional stimuli, and the results of the present study suggest that electrophysiological anomalies also occur during WM processes. In fact, anomalous electrophysiological patterns associated with binge drinking during the execution of this WM task do not only affect LPC. In a previous report by our research group (Crego et al., 2009) with the same subjects and task as in the present study, binge drinkers showed anomalies in the N2 and P3 components. The N2 component elicited by matching stimuli in central and parietal regions was significantly larger in the BD than in the control group; the P3 component, which was larger in the matching than in the non-matching condition in the frontal, central and parietal regions in the control group, did not differ significantly between conditions in the BD group. Thus, although ERPs studies on BD are still scarce, and despite the different nature of the tasks used, the results of the study by Maurage et al. (2009), our previous study (Crego et al., 2009) and the present study appear to confirm that healthy binge drinkers (with no psychopathological comorbidities, AUDs, abuse or dependence on other illegal drug, or family history of alcoholism) may display anomalies in the electrophysiological responses when processing information, even in the absence of behavioral impairment.

Although it is not entirely clear which cognitive processes are associated with the LPC, this component is mainly related to the categorical response, possibly associated with executive functions in the prefrontal cortex (Kirino et al., 2000). In fact, to evoke LPC, it appears necessary to use high load processing tasks in which the subjects have to do more than detect a given stimulus and, for example, must use WM or carry out a task with a sub-goal task. This component appears to be particularly closely related to WM and any synchronized operation immediately following target or match detection (García-Larrea and Cezanne-Bert, 1998), such as selection of a response category and evaluation of the success of a category-related decision or memory match (Schendan and Maher, 2009).

The results of the present study revealed that the LPC was larger in matching than in non-matching trials, suggesting that, in this task, the LPC may indicate WM recognition and the detection of memory match. Therefore, the significant reduction in the factor scores of the LPC in matching trials found in the BD group in

comparison with the control group may reveal anomalies in the electrophysiological processing underlying working memory and memory match processes in young binge drinking university students.

Neuropsychological studies have revealed that adolescents and young people with AUD perform worse in working memory tasks (Brown et al., 2000; Tapert et al., 2002; Brown and Tapert, 2004). However, studies with healthy youths and adolescents with a BD pattern are scarce and the behavioral effects in working memory tasks are not clear. Weissenborn and Duka (2003) compared BD and non-BD students and found that the performance of the binge drinkers in a spatial working memory test was significantly poorer than that of the non-binge drinkers. Similarly, Townshend and Duka (2005) also found that female binge drinkers performed worse in a spatial working memory task than the corresponding control subjects. In contrast, Hartley et al. (2004) did not find any behavioral differences between binge and non-binge drinkers with the same spatial working memory task. It is important to note that the subjects in the first two studies were between 18 and 30 years old and the binge drinkers consumed large quantity quantities of alcohol every week, whereas subjects in the latter study were younger students (aged 18–23 years) who consumed smaller amounts of alcohol per week, and perhaps their drinking may not have reached the threshold or duration needed to show behavioral impairments.

As regards the neuroanatomical basis of the electrophysiological dysfunction found in the present study, between-group comparisons of eLORETA data revealed BD-related hypoactivation of the right aPFC in the matching trials. Although alcoholism-related cortical changes have been documented throughout the brain, most studies have consistently found the frontal lobes, especially PFC, to be more vulnerable to alcohol-related brain damage than other cerebral regions (Chen et al., 2007; Demir et al., 2002; Gansler et al., 2000; Pfefferbaum et al., 2001; Volkow et al., 1992, 1994).

To our knowledge, no functional neuroimaging studies have been carried out with BD young people without AUDs. However, recent studies have revealed that adolescents and young people with AUD display a smaller volume of PFC (De Bellis et al., 2005; Medina et al., 2008) and functional abnormalities in this area (Akine et al., 2007; Caldwell et al., 2005; Tapert et al., 2001, 2004). For example, Tapert et al. (2004) reported that, despite similar performance during a spatial working memory task, adolescents with AUD displayed less PFC and cerebellar activation in completing the task in comparison with controls. Recently, Akine et al. (2007) also reported, for a long-term memory retrieval task, that although young abstinent patients with alcohol dependence did not differ from controls in behavioral measures of task performance, they showed less activation in the PFC. The authors suggested that the lower PFC activations may be considered a latent lesion and a sub-clinical alcoholic brain pathology.

The results of the present study are therefore consistent with the structural and functional anomalies reported for alcohol-related disorders, especially in young people. Although the low resolution of eLORETA does not guarantee the involvement of a specific area such as the aPFC, it is worth discussing this possibility in relation to reports that link this area with WM, since a WM task was used in the present study and WM is one of the cognitive functions most affected by alcohol.

The aPFC area corresponds to a subdivision of the cytoarchitecturally defined prefrontal region of cerebral cortex also known as the frontopolar cortex, and incorporates the most anterior parts of the three frontal gyri. Traditionally it has been suggested that this area plays a unique role in retrieval of episodic memory (Düzel et al., 2001; Lepage et al., 2000; Tulving et al., 1994). However, aPFC activation has been observed in both WM and long-term memory tasks in several recent studies (Braver et al., 2001; Nyberg et al., 2003; Ranganath et al., 2003). For example, activation in the bilat-

eral aPFC has been observed during face recognition in working memory and in the left aPFC during face recognition in episodic memory, with parallel designs for both memory tasks (Ranganath et al., 2003). Leung et al. (2005) used a spatial working memory task and also found that, although the aPFC was active during other critical events in WM such as encoding and maintenance, activation was greater in the recognition phase.

Considering findings from studies on both working memory and long-term memory, it appears that the aPFC may support recognition in both types of memory in a similar way. Besides, the retrieval or reactivation of target or matched items in episodic memory has been considered to require working memory (Baddeley, 2000). Perhaps the main function of aPFC is to compare the target or matched item with the on-line information maintained in WM or with the information retrieved from long-term memory. What does appear to be clear is that aPFC is involved in working memory and particularly in processes that distinguish matching and non-matching stimuli during recognition. Hypoactivation of right aPFC associated with LPC for matching stimuli found in the BD group in comparison with control group in this study may therefore reveal BD-related alteration of working memory processes involved in recognition.

The observed right lateralization of the hypoactivation was not surprising. Memory retrieval studies, with both episodic and working memory tasks, have reported right lateralized (Braver and Bongiolatti, 2002; Düzel et al., 2001; Grady et al., 2001; Nyberg et al., 2000; MacLeod et al., 1998; Tulving et al., 1994) and also bilateral aPFC activation (Andreasen et al., 1995; Leung et al., 2005; Ranganath et al., 2003; Rugg et al., 1996). The right or bilateral effect may depend on the characteristics of the tasks used. The IP-CPT has been demonstrated to be sensitive to the characteristics of the stimuli. Studies involving words or numbers have revealed left lateralization in brain activity (Keilp et al., 1997), related to increased subvocalization strategies required to retain phonological information (Gruber et al., 2000; Rypma et al., 1999). Conversely, the IP-CPT with shapes reveals a slight right lateralization and an increase in bilateral occipital activation, perhaps because these stimuli demand more prolonged visual processing and do not require semantic or phonological processing (Keilp et al., 1997). In the present study, the right lateralization effect may be related to the nature of the stimuli used. The stimuli were abstract figures, which were difficult to verbalize, and it is possible that greater activation was required in the right hemisphere than in the left because such stimuli demand more prolonged visual processing and do not require semantic or phonological processing.

Therefore, in the present study, the BD young university students retained the ability to perform the visual working memory task correctly at a behavioral level, but responded abnormally at the neural level. This inconsistency between behavioral (no group differences) and neurofunctional (deficit in binge drinkers) results may be explained by either (or both) of the following possibilities: (1) that the subjects' life-time alcohol consumption had not yet reached the threshold or duration required to cause behavioral performance deficit, and therefore, for now, they only show cerebral alteration at the electrophysiological level, or (2) that the task employed was not sensitive enough to detect any possible behavioral deficit, thus producing a ceiling effect in both groups (the percentage of correct answers was around 85%, and there were very few false alarms or omissions in both groups). Further neuropsychological studies, in which more sensitive tests are used to assess WM, and longitudinal studies are required to elucidate whether or not impairment of behavioral performance occurs in more demanding tasks or when the subjects continue binge drinking. Moreover, new studies with neuroimaging techniques are also needed to establish whether or not this dysfunction is associated with any structural brain damage.

Finally, it must be noted that the possible influence of gender was initially assessed in the present study. However, although several neuroimaging and neurofunctional studies on alcohol consumption have reported that women with AUD are more sensitive to the neurotoxic effects of alcohol than men (Caldwell et al., 2005; Hommer et al., 2001; Mann et al., 2005; Medina et al., 2008; Schweinsburg et al., 2003), this factor was not considered because we did not observe any significant gender-related effects or interactions with other factors.

5. Conclusions

Although there were no behavioral differences between BD and control groups, the reduction in the LPC in the BD group in matching trials and the associated hypoactivation of the right aPFC suggest that there are functional alterations in the prefrontal cortex related to processes of visual working memory in young university binge drinkers.

The results suggest that impaired prefrontal cortex function may occur at an early age in binge drinkers, even in young university students without AUD or psychopathological comorbidities. However, further research is needed to clarify the effects of BD on WM. Future research should be aimed at: (i) understanding the effects of different degrees of BD, (ii) understanding, through longitudinal studies, the evolution of the BD pattern and of associated neurofunctional and behavioral abnormalities, and (iii) determining whether or not the functional alterations are associated with structural brain damage.

Role of funding source

This research was supported by Consellería de Innovación e Industria of Xunta de Galicia, grant number PGIDIT05CSO21103PR and INCITE08PXIB211015PR, by Plan Nacional sobre Drogas of Ministerio de Salud y Consumo of Spain, grant number 2005/PN014, and by Ministerio de Ciencia e Innovación of Spain, grant number EDU2008-03400. They had no further role in study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; or in the decision to submit the paper for publication.

Contributors

All authors contributed to and have approved the final manuscript.

Authors Montserrat Corral, Socorro Rodríguez-Holguín and Fernando Cadaveira designed the study and wrote the protocol. Author Alberto Crego managed the literature searches and summaries of previous related work. Authors Nayara Mota, María Parada and Alberto Crego collected data. Author Alberto Crego undertook the statistical analysis, and wrote the first draft of the manuscript. Authors Socorro Rodríguez-Holguín and Fernando Cadaveira reviewed the final manuscript.

Conflict of interest

All authors declare that they have no conflicts of interest.

Acknowledgments

The authors would like to thank the Consellería de Innovación e Industria of Xunta de Galicia, Plan Nacional sobre Drogas of Ministerio de Salud y Consumo and Ministerio de Ciencia e Innovación of Spain for providing funding for this research. Dr. Roberto Pascual-Marqui for his assistance with technical questions about eLORETA

software, and especially the university students for their participation.

References

- Adler, C.M., Sax, K.W., Holland, S.K., Schmithorst, V., Rosenberg, L., Strakowski, S.M., 2001. Changes in neuronal activation with increasing attention demand in healthy volunteers: an fMRI study. *Synapse* 42, 266–272.
- Aertgeerts, B., Buntinx, F., Ansoms, S., Fevery, J., 2000. The value of CAGE, CUG and AUDIT in screening for alcohol abuse and dependence among college freshmen. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 24, 53–57.
- Akine, Y., Kato, M., Muramatsu, T., Umeda, S., Mimura, M., Asai, Y., Tanada, S., Obata, T., Ikehira, H., Kashima, H., Suhara, T., 2007. Altered brain activation by a false recognition task in young abstinent patients with alcohol dependence. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 31, 1589–1597.
- Allen, J.P., Litten, R.Z., Fertig, J.B., Babor, T., 1997. A review of research on the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT). *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 21, 613–619.
- American Psychiatric Association, 1994. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Fourth ed. American Psychiatric Association, Washington, DC.
- Andreasen, N.C., O'Leary, D.S., Arndt, S., Cizadlo, T., Hurtig, R., Reza, K., Watkins, G.L., Ponto, L.L., Hichwa, R.D., 1995. Short-term and long-term verbal memory: a positron emission tomography study. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 5111–5115.
- Babor, T.F., Higgins-Biddle, J.C., Saunders, J.B., Monteiro, M.G., 2001. *AUDIT: The Alcohol Use Disorders Identification Test. Guidelines for Use in Primary Health Care*, 2nd ed. World Health Organization, Geneva.
- Baddeley, A.D., 2000. The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends Cogn. Sci.* 4, 417–423.
- Baddeley, A.D., 2001. Is working memory still working? *Am. Psychol.* 56, 851–864.
- Beets, M.W., Flay, B.R., Vuchinich, S., Li, K., Acock, A., Snyder, F.J., 2009. Longitudinal patterns of binge drinking among first year college students with a history of tobacco use. *Drug Alcohol Depend.* 103, 1–8.
- Borgaro, S., Pogue, D.L., DeLuca, V.A., Bilginer, L., Stokes, J., Harvey, P.D., 2003. Convergence of different versions of the continuous performance test: clinical and scientific implications. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 25, 283–292.
- Braver, T.S., Barch, D.M., Kelley, W.M., Buckner, R.L., Cohen, N.J., Miezin, F.M., Snyder, A.Z., Ollinger, J.M., Akbudak, E., Conturo, T.E., Petersen, S.E., 2001. Direct comparison of prefrontal cortex regions engaged by working and long-term memory tasks. *Neuroimage* 14, 48–59.
- Braver, T.S., Bongiolatti, S.R., 2002. The role of frontopolar cortex in subgoal processing during working memory. *Neuroimage* 15, 523–536.
- Brown, S.A., Tapert, S.F., 2004. Adolescence and the trajectory of alcohol use: basic to clinical studies. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1021, 234–244.
- Brown, S.A., Tapert, S.F., Granholm, E., Delis, D.C., 2000. Neurocognitive functioning of adolescents: effects of protracted alcohol use. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 24, 164–171.
- Bucholz, K.K., Cadoret, R., Cloninger, C.R., Dinwiddie, S.H., Hesselbrock, V.M., Nurnberger, J.L., Reich, T., Schmidt, I., Schuckit, M.A., 1994. A new, semi-structured psychiatric interview for use in genetic linkage studies: a report of the reliability of the SSAGA. *J. Stud. Alcohol.* 55, 149–158.
- Caamaño-Isorna, F., Corral, M., Parada, M., Cadaveira, F., 2008. Factors associated with risky consumption and heavy episodic drinking among Spanish university students. *J. Stud. Alcohol. Drugs* 69, 308–312.
- Cadaveira, F., Grau, C., Roso, M., Sánchez-Turet, M., 1991. Multimodality exploration of event-related potentials in chronic alcoholics. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 15, 607–611.
- Caldwell, L.C., Schweinsburg, A.D., Nagel, B.J., Barlett, V.C., Brown, S.A., Tapert, S.F., 2005. Gender and adolescent alcohol use disorders on BOLD (blood oxygen level dependent) response to spatial working memory. *Alcohol Alcohol.* 40, 194–200.
- Cattell, R.B., 1966. The scree test for the number of factors. *Multivariate Behav. Res.* 1, 245–276.
- Chapman, R.M., McCrary, J.W., 1995. EP component identification and measurement by principal components analysis. *Brain Cogn.* 27, 288–310.
- Chen, A.C., Porjesz, B., Rangaswamy, M., Kamarajan, C., Tang, Y., Jones, K.A., Chorlian, D.B., Stimus, A.T., Begleiter, H., 2007. Reduced frontal lobe activity in subjects with high impulsivity and alcoholism. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 31, 156–165.
- Cohen, H.L., Porjesz, B., Begleiter, H., Wang, W., 1997. Neurophysiological correlates of response production and inhibition in alcoholics. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 21, 1398–1406.
- Conigrave, K.M., Hall, W.D., Saunders, J.B., 1995. The AUDIT questionnaire: choosing a cut-off score. *Addiction* 90, 1349–1356.
- Cornblatt, B.A., Risch, N.J., Faris, G., Friedman, D., Erlenmeyer-Kimling, L., 1988. The Continuous Performance Test, identical pairs version (CPT-IP). I. New findings about sustained attention in normal families. *Psychiatry Res.* 26, 223–238.
- Crego, A., Rodríguez-Holguín, S., Parada, M., Mota, N., Corral, M., Cadaveira, F., 2009. Binge drinking affects attentional and visual working memory processing in young university students. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 33, 1870–1879.
- Crews, F.T., Braun, C.J., Hoplight, B., Switzer 3rd, R.C., Knapp, D.J., 2000. Binge ethanol consumption causes differential brain damage in young adolescent rats compared with adult rats. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 24, 1712–1723.
- Crews, F.T., Mdzinarishvili, A., Kim, D., He, J., Nixon, K., 2006. Neurogenesis in adolescent brain is potentially inhibited by ethanol. *Neuroscience* 137, 437–445.
- Cristini, P., Fournier, C., Timsit-Berthier, M., Bailly, M., Tijus, C., 2003. [ERPs (N200, P300 and CNV) in alcoholics: relapse risk assessment]. *Neurophysiol. Clin.* 33, 103–119.

- Courtney, K.E., Polich, J., 2009. Binge drinking in young adults: data, definitions and determinants. *Psychol. Bull.* 135, 142–156.
- De Bellis, M.D., Clark, D.B., Beers, S.R., Soloff, P.H., Boring, A.M., Hall, J., Kersh, A., Keshavan, M.S., 2000. Hippocampal volume in adolescent-onset alcohol use disorders. *Am. J. Psychiatry* 157, 737–744.
- De Bellis, M.D., Narasimhan, A., Thatcher, D.L., Keshavan, M.S., Soloff, P., Clark, D.B., 2005. Prefrontal cortex, thalamus, and cerebellar volumes in adolescents and young adults with adolescent-onset alcohol use disorders and comorbid mental disorders. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 29, 1590–1600.
- Demir, B., Ulug, B., Lay Ergun, E., Erbas, B., 2002. Regional cerebral blood flow and neuropsychological functioning in early and late onset alcoholism. *Psychiatry Res.* 115, 115–125.
- Derogatis, L.R., 2002. The SCL-90-R. Clinical Psychometric Research, Baltimore, MD.
- Dien, J., 1998. Addressing misallocation of variance in principal components analysis of event-related potentials. *Brain Topogr.* 11, 43–55.
- Dierks, T., Jelic, V., Pascual-Marqui, R.D., Wahlund, L., Julin, P., Linden, D.E., Maurer, K., Winblad, B., Nordberg, A., 2000. Spatial pattern of cerebral glucose metabolism (PET) correlates with localization of intracerebral EEG-generators in Alzheimer's disease. *Clin. Neurophysiol.* 111, 1817–1824.
- Düzel, E., Picton, T.W., Cabeza, R., Yonelinas, A.P., Scheich, H., Heinze, H.J., Tulving, E., 2001. Comparative electrophysiological and hemodynamic measures of neural activation during memory-retrieval. *Hum. Brain Mapp.* 13, 104–123.
- Ehlers, C.L., Phillips, E., Finnerman, G., Gilder, D., Lau, P., Criado, J., 2007. P3 components and adolescent binge drinking in Southwest California Indians. *Neurotoxicol. Teratol.* 29, 153–163.
- Fleming, M.F., Barry, K.L., MacDonald, R., 1991. The alcohol use disorders identification test (AUDIT) in a college sample. *Int. J. Addict.* 26, 1173–1185.
- Fuchs, M., Kastner, J., Wagner, M., Hawes, S., Ebersole, J.S., 2002. A standardized boundary element method volume conductor model. *Clin. Neurophysiol.* 113, 702–712.
- Gansler, D.A., Harris, G.J., Oscar-Berman, M., Streeter, C., Lewis, R.F., Ahmed, I., Achong, D., 2000. Hypoperfusion of inferior frontal brain regions in abstinent alcoholics: a pilot SPECT study. *J. Stud. Alcohol.* 61, 32–37.
- García-Larrea, L., Cezanne-Bert, G., 1998. P3, positive slow wave and working memory load: a study on the functional correlates of slow wave activity. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 108, 260–273.
- García-Moreno, L.M., Expósito, J., Sanhueza, C., Angulo, M.T., 2008. Actividad prefrontal y alcoholismo de fin de semana en jóvenes. *Adicciones* 20, 271–279.
- Gill, J.S., 2002. Reported levels of alcohol consumption and binge drinking within the UK undergraduate student population over the last 25 years. *Alcohol Alcohol.* 37, 109–120.
- Goudriaan, A.E., Grekin, E.R., Sher, K.J., 2007. Decision making and binge drinking: a longitudinal study. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 31, 928–938.
- Grady, C.L., McIntosh, A.R., Beig, S., Craik, F.I., 2001. An examination of the effects of stimulus type, encoding task, and functional connectivity on the role of right prefrontal cortex in recognition memory. *Neuroimage* 14, 556–571.
- Gratton, G., Coles, M.G., Donchin, E., 1983. A new method for off-line removal of ocular artifact. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 55, 468–484.
- Greenblatt, R.E., Ossadatchi, A., Plieger, M.E., 2005. Local linear estimators for the bioelectromagnetic inverse problem. *IEEE Trans. Signal Process.* 53, 3403–3412.
- Griffiths, S., Lau, J.T., Chow, J.K., Lee, S.S., Kan, P.Y., Lee, S., 2006. Alcohol use among entrants to a Hong Kong University. *Alcohol Alcohol.* 41, 560–565.
- Gruber, O., Kleinschmidt, A., Binkofski, F., Steinmetz, H., von Cramon, D.Y., 2000. Cerebral correlates of working memory for temporal information. *Neuroreport* 11, 1689–1693.
- Hartley, D.E., Elsbagh, S., File, S.E., 2004. Binge drinking and sex: effects on mood and cognitive function in healthy young volunteers. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 78, 611–619.
- Hommer, D., Momenan, R., Kaiser, E., Rawlings, R., 2001. Evidence for a gender-related effect of alcoholism on brain volumes. *Am. J. Psychiatry* 158, 198–204.
- Hunt, W.A., 1993. Are binge drinkers more at risk of developing brain damage? *Alcohol* 10, 559–561.
- Jaatinen, P., Riikonen, J., Riihioja, P., Kajander, O., Hervonen, A., 2003. Interaction of aging and intermittent ethanol exposure on brain cytochrome c oxidase activity levels. *Alcohol* 29, 91–100.
- Jennison, K.M., 2004. The short-term effects and unintended long-term consequences of binge drinking in college: a 10-year follow-up study. *Am. J. Drug Alcohol Abuse* 30, 659–684.
- Johnson, C.A., Xiao, L., Palmer, P., Sun, P., Wang, Q., Wei, Y., Jia, Y., Grenard, J.L., Stacy, A.W., Bechara, A., 2008. Affective decision-making deficits, linked to a dysfunctional ventromedial prefrontal cortex, revealed in 10th grade Chinese adolescent binge drinkers. *Neuropsychologia* 46, 714–726.
- Kamarajan, C., Porjesz, B., Jones, K.A., Chorlian, D., Padmanabhapillai, A., Rangaswamy, M., Stimus, A., Begleiter, H., 2005. Spatial-anatomical mapping of NoGo-P3 in the offspring of alcoholics: evidence of cognitive and neural disinhibition as a risk for alcoholism. *Clin. Neurophysiol.* 116, 1049–1061.
- Keilp, J.G., Herrera, J., Stritzke, P., Cornblatt, B.A., 1997. The continuous performance test, identical pairs version (CPT-IP). III. Brain functioning during performance of numbers and shapes subtasks. *Psychiatry Res.* 74, 35–45.
- Keller, S., Maddock, J.E., Laforge, R.G., Velicer, W.F., Basler, H.D., 2007. Binge drinking and health behavior in medical students. *Addict. Behav.* 32, 505–515.
- Kirino, E., Belger, A., Goldman-Rakic, P., McCarthy, G., 2000. Prefrontal activation evoked by infrequent target and novel stimuli in a visual target detection task: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *J. Neurosci.* 20, 6612–6618.
- Lepage, M., Ghaffar, O., Nyberg, L., Tulving, E., 2000. Prefrontal cortex and episodic memory retrieval mode. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 506–511.
- Leung, H.C., Gore, J.C., Goldman-Rakic, P.S., 2005. Differential anterior prefrontal activation during the recognition stage of a spatial working memory task. *Cereb. Cortex* 15, 1742–1749.
- MacLeod, A.K., Buckner, R.L., Miezin, F.M., Petersen, S.E., Raichle, M.E., 1998. Right anterior prefrontal cortex activation during semantic monitoring and working memory. *Neuroimage* 7, 41–48.
- Mann, K., Ackermann, K., Croissant, B., Mundle, G., Nakovics, H., Diehl, A., 2005. Neuroimaging of gender differences in alcohol dependence: are women more vulnerable? *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 29, 896–901.
- Maurage, P., Pesenti, M., Philippot, P., Joassin, F., Campanella, S., 2009. Latent deleterious effects of binge drinking over a short period of time revealed only by electrophysiological measures. *J. Psychiatry Neurosci.* 34, 111–118.
- Mazziotta, J., Toga, A., Evans, A., Fox, P., Lancaster, J., Zilles, K., Woods, R., Paus, T., Simpson, G., Pike, B., Holmes, C., Collins, L., Thompson, P., MacDonald, D., Iaconi, M., Schormann, T., Amunts, K., Palomero-Gallagher, N., Geyer, S., Parsons, L., Narr, K., Kabani, N., Le Goualher, G., Boomsma, D., Cannon, T., Kawashima, R., Mazoyer, B., 2001. A probabilistic atlas and reference system for the human brain: International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B: Biol. Sci.* 356, 1293–1322.
- McNally, A.M., Palfai, T.P., 2001. Negative emotional expectancies and readiness to change among college student binge drinkers. *Addict. Behav.* 26, 721–734.
- Medina, K.L., McQueeney, T., Nagel, B.J., Hanson, K.L., Schweinsburg, A.D., Tapert, S.F., 2008. Prefrontal cortex volumes in adolescents with alcohol use disorders: unique gender effects. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 32, 386–394.
- Ministerio de Sanidad y Consumo de España, 2008. Prevención de los problemas derivados del alcohol: 1ª Conferencia de prevención y promoción de la salud en la práctica clínica en España. Ministerio de Sanidad y Consumo de España, Madrid. <http://www.sensefums.com/alcoholjovenes/docs/prevencionProblemasAlcohol.pdf> (retrieved 25.10.2008).
- Miyazato, Y., Ogura, C., 1993. Abnormalities in event-related potentials: N100, N200 and P300 topography in alcoholics. *Jpn. J. Psychiatry Neurol.* 47, 853–862.
- Monti, P.M., Miranda Jr., R., Nixon, K., Sher, K.J., Swartzwelder, H.S., Tapert, S.F., White, A., Crews, F.T., 2005. Adolescence: booze, brains, and behavior. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 29, 207–220.
- Mulert, C., Jager, L., Schmitt, R., Bussfeld, P., Pogarell, O., Moller, H.J., Juckel, G., Hegerl, U., 2004. Integration of fMRI and simultaneous EEG: towards a comprehensive understanding of localization and time-course of brain activity in target detection. *Neuroimage* 22, 83–94.
- Nagel, B.J., Schweinsburg, A.D., Phan, V., Tapert, S.F., 2005. Reduced hippocampal volume among adolescents with alcohol use disorders without psychiatric comorbidity. *Psychiatry Res.* 139, 181–190.
- National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA), 2004. National Institute of Alcohol Abuse and Alcoholism Council approves definition of binge drinking. NIAAA, Newsletter, 3. http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/Newsletter/winter2004/Newsletter_Number3.pdf (retrieved 25.10.2008).
- Nichols, T.E., Holmes, A.P., 2002. Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: a primer with examples. *Hum. Brain Mapp.* 15, 1–25.
- Nyberg, L., Marklund, P., Persson, J., Cabeza, R., Forkstam, C., Petersson, K.M., Ingvar, M., 2003. Common prefrontal activations during working memory, episodic memory, and semantic memory. *Neuropsychologia* 41, 371–377.
- Nyberg, L., Persson, J., Habib, R., Tulving, E., McIntosh, A.R., Cabeza, R., Houle, S., 2000. Large scale neurocognitive networks underlying episodic memory. *J. Cogn. Neurosci.* 12, 163–173.
- Oscar-Berman, M., Marinkovic, K., 2007. Alcohol: effects on neurobehavioral functions and the brain. *Neuropsychol. Rev.* 17, 239–257.
- Pascual-Marqui, R.D., 2002. Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details. *Methods Find Exp. Clin. Pharmacol.* 24 (Suppl. D), 5–12.
- Pascual-Marqui, R.D., 2007. Discrete, 3D Distributed, Linear Imaging Methods of Electric Neuronal Activity. Part 1. Exact Zero Error Localization. [arXiv:0710.3341 \[math-ph\]](http://arxiv.org/pdf/0710.3341), <http://arxiv.org/pdf/0710.3341>.
- Pascual-Marqui, R.D., 2009. Theory of the EEG inverse problem. In: Tong, S., Thakor, N. (Eds.), *Quantitative EEG Analysis: Methods and Applications*. Artech House, Boston, pp. 121–140.
- Pascual-Marqui, R.D., Michel, C.M., Lehmann, D., 1994. Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *Int. J. Psychophysiol.* 18, 49–65.
- Perlstein, W.M., Dixit, N.K., Carter, C.S., Noll, D.C., Cohen, J.D., 2003. Prefrontal cortex dysfunction mediates deficits in working memory and prepotent responding in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 53, 25–38.
- Pfefferbaum, A., Desmond, J.E., Galloway, C., Menon, V., Glover, G.H., Sullivan, E.V., 2001. Reorganization of frontal systems used by alcoholics for spatial working memory: an fMRI study. *Neuroimage* 14, 7–20.
- Pizzagalli, D.A., Oakes, T.R., Fox, A.S., Chung, M.K., Larson, C.L., Abercrombie, H.C., Schaefer, S.M., Benca, R.M., Davidson, R.J., 2004. Functional but not structural subgenual prefrontal cortex abnormalities in melancholia. *Mol. Psychiatry* 9 (325), 393–405.
- Presley, C.A., Pimentel, E.R., 2006. The introduction of the heavy and frequent drinker: a proposed classification to increase accuracy of alcohol assessments in postsecondary educational settings. *J. Stud. Alcohol.* 67, 324–331.
- Ranganath, C., Johnson, M.K., D'Esposito, M., 2003. Prefrontal activity associated with working memory and episodic long-term memory. *Neuropsychologia* 41, 378–389.

- Riccio, C.A., Waldrop, J.J., Reynolds, C.R., Lowe, P., 2001. Effects of stimulants on the continuous performance test (CPT): implications for CPT use and interpretation. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 13, 326–335.
- Roberto, M., Nelson, T.E., Ur, C.L., Gruol, D.L., 2002. Long-term potentiation in the rat hippocampus is reversibly depressed by chronic intermittent ethanol exposure. *J. Neurophysiol.* 87, 2385–2397.
- Rodríguez-Holguín, S., Corral, M., Cadaveira, F., 1999. Event-related potentials elicited by a visual continuous performance task in children of alcoholics. *Alcohol* 19, 23–30.
- Rosvold, H.E., Mirsky, A.F., Sarason, I., Bransome Jr., E.D., Beck, L.H., 1956. A continuous performance test of brain damage. *J. Consult. Psychol.* 20, 343–350.
- Rugg, M.D., Fletcher, P.C., Frith, C.D., Frackowiak, R.S., Dolan, R.J., 1996. Differential activation of the prefrontal cortex in successful and unsuccessful memory retrieval. *Brain* 119, 2073–2083.
- Rypma, B., Prabhakaran, V., Desmond, J.E., Glover, G.H., Gabrieli, J.D., 1999. Load-dependent roles of frontal brain regions in the maintenance of working memory. *Neuroimage* 9, 216–226.
- Salgado-Pineda, P., Baeza, I., Perez-Gomez, M., Vendrell, P., Junque, C., Bargallo, N., Bernardo, M., 2003. Sustained attention impairment correlates to gray matter decreases in first episode neuroleptic-naïve schizophrenic patients. *Neuroimage* 19, 365–375.
- Salgado-Pineda, P., Junqué, C., Vendrell, P., Baeza, I., Bargallo, N., Falcón, C., Bernardo, M., 2004. Decreased cerebral activation during CPT performance: structural and functional deficits in schizophrenic patients. *Neuroimage* 21, 840–847.
- Schendan, H.E., Maher, S.M., 2009. Object knowledge during entry-level categorization is activated and modified by implicit memory after 200 ms. *Neuroimage* 44, 1423–1438.
- Schweinsburg, B.C., Alhassoon, O.M., Taylor, M.J., Gonzalez, R., Videen, J.S., Brown, G.G., Patterson, T.L., Grant, I., 2003. Effects of alcoholism and gender on brain metabolism. *Am. J. Psychiatry* 160, 1180–1183.
- Sekihara, K., Sahani, M., Nagarajan, S.S., 2005. Localization bias and spatial resolution of adaptive and non-adaptive spatial filters for MEG source reconstruction. *Neuroimage* 25, 1056–1067.
- Silvers, J.M., Tokunaga, S., Mittleman, G., Matthews, D.B., 2003. Chronic intermittent injections of high-dose ethanol during adolescence produce metabolic, hypnotic, and cognitive tolerance in rats. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 27, 1606–1612.
- Syre, T.R., Martino-McAllister, J.M., Vanada, L.M., 1997. Alcohol and other drug use at a university in the southeastern United States: survey findings and implications. *Coll. Stud. J.* 31, 373–381.
- Tapert, S.F., Brown, S.A., 1999. Neuropsychological correlates of adolescent substance abuse: four-year outcomes. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 5, 481–493.
- Tapert, S.F., Brown, G.G., Kindermann, S.S., Cheung, E.H., Frank, L.R., Brown, S.A., 2001. fMRI measurement of brain dysfunction in alcohol-dependent young women. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 25, 236–245.
- Tapert, S.F., Granholm, E., Leedy, N.G., Brown, S.A., 2002. Substance use and withdrawal: neuropsychological functioning over 8 years in youth. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 8, 873–883.
- Tapert, S.F., Schweinsburg, A.D., Barlett, V.C., Brown, S.A., Frank, L.R., Brown, G.G., Meloy, M.J., 2004. Blood oxygen level dependent response and spatial working memory in adolescents with alcohol use disorders. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 28, 1577–1586.
- Tokunaga, S., Silvers, J.M., Matthews, D.B., 2006. Chronic intermittent ethanol exposure during adolescence blocks ethanol-induced inhibition of spontaneously active hippocampal pyramidal neurons. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 30, 1–6.
- Townshend, J.M., Duka, T., 2002. Patterns of alcohol drinking in a population of young social drinkers: a comparison of questionnaire and diary measures. *Alcohol* 37, 187–192.
- Townshend, J.M., Duka, T., 2005. Binge drinking, cognitive performance and mood in a population of young social drinkers. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 31, 317–325.
- Tulving, E., Kapur, S., Craik, F.I., Moscovitch, M., Houle, S., 1994. Hemispheric encoding/retrieval asymmetry in episodic memory: positron emission tomography findings. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2016–2020.
- Varela, J., Braña, T., Real, E., Rial, A., 2005. Validación empírica do AUDIT (Cuestionario de Identificación dos trastornos debidos ó consumo de alcohol) na poboación xeral galega (Validation of AUDIT for Galician population). Consellería de Sanidade (Xunta de Galicia), Santiago de Compostela.
- Vitacco, D., Brandeis, D., Pascual-Marqui, R., Martin, E., 2002. Correspondence of event-related potential tomography and functional magnetic resonance imaging during language processing. *Hum. Brain Mapp.* 17, 4–12.
- Volkow, N.D., Hitzemann, R., Wang, G.J., Fowler, J.S., Burr, G., Pascani, K., Dewey, S.L., Wolf, A.P., 1992. Decreased brain metabolism in neurologically intact healthy alcoholics. *Am. J. Psychiatry* 149, 1016–1022.
- Volkow, N.D., Wang, G.J., Hitzemann, R., Fowler, J.S., Overall, J.E., Burr, G., Wolf, A.P., 1994. Recovery of brain glucose metabolism in detoxified alcoholics. *Am. J. Psychiatry* 151, 178–183.
- Wechsler, H., Austin, S.B., 1998. Binge drinking: the five/four measure. *J. Stud. Alcohol* 59, 122–124.
- Wechsler, H., Davenport, A., Dowdall, G., Moeykens, B., Castillo, S., 1994. Health and behavioral consequences of binge drinking in college: A national survey of students at 140 campuses. *JAMA* 272, 1672–1677.
- Wechsler, H., Lee, J.E., Kuo, M., Lee, H., 2000. College binge drinking in the 1990s: a continuing problem. Results of the Harvard School of Public Health 1999 College Alcohol Study. *J. Am. Coll. Health* 48, 199–210.
- Wechsler, H., Lee, J.E., Kuo, M., Seibring, M., Nelson, T.F., Lee, H., 2002. Trends in college binge drinking during a period of increased prevention efforts. Findings from 4 Harvard School of Public Health College Alcohol Study surveys: 1993–2001. *J. Am. Coll. Health* 50, 203–217.
- Weissenborn, R., Duka, T., 2003. Acute alcohol effects on cognitive function in social drinkers: their relationship to drinking habits. *Psychopharmacology* 165, 306–312.
- White, A.M., Ghia, A.J., Levin, E.D., Swartzwelder, H.S., 2000. Binge pattern ethanol exposure in adolescent and adult rats: differential impact on subsequent responsiveness to ethanol. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 24, 1251–1256.
- White, A.M., Kraus, C.L., Swartzwelder, H., 2006. Many college freshmen drink at levels far beyond the binge threshold. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 30, 1006–1010.
- White, A.M., Swartzwelder, H.S., 2004. Hippocampal function during adolescence: a unique target of ethanol effects. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1021, 206–220.
- Williams, J.R., 2008. The Declaration of Helsinki and public health. *Bull. World Health Org.* 86, 650–651.
- World Health Organization, 2004. Global Status Report on Alcohol 2004. Department of Mental Health and Substance Abuse, World Health Organization, Geneva, http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_status_report.2004_overview.pdf (retrieved 25.10.2008).
- Worrell, G.A., Lagerlund, T.D., Sharbrough, F.W., Brinkmann, B.H., Busacker, N.E., Cicora, K.M., O'Brien, T.J., 2000. Localization of the epileptic focus by low-resolution electromagnetic tomography in patients with a lesion demonstrated by MRI. *Brain Topogr.* 12, 273–282.
- Xing, Y., Ji, C., Zhang, L., 2006. Relationship of binge drinking and other health-compromising behaviors among urban adolescents in China. *J. Adolesc. Health* 39, 495–500.
- Zumsteg, D., Friedman, A., Wieser, H.G., Wennberg, R.A., 2006. Propagation of interictal discharges in temporal lobe epilepsy: correlation of spatiotemporal mapping with intracranial foramen ovale electrode recordings. *Clin. Neurophysiol.* 117, 2615–2626.
- Zumsteg, D., Wennberg, R.A., Treyer, V., Buck, A., Wieser, H.G., 2005. H2(15)O or 13NH3 PET and electromagnetic tomography (LORETA) during partial status epilepticus. *Neurology* 65, 1657–1660.

3. Tercer artículo: Increased amplitude of P3 event-related potential in young binge drinkers.

El tercer artículo giró en torno al análisis de los componentes N2 y P3b de los PEs durante la realización de la prueba de discriminación visual y planteó propuestas neurofuncionales respecto a procesos de atención. El resultado más destacable fue que los BD presentaron mayor amplitud del componente P3b que los controles en la condición *target* en regiones frontales, centrales y parietales. Este resultado se discute en detalle en el artículo que a continuación se adjunta, que fue aceptado en la revista *Alcohol* (ISBN 0741-8329), editada por Elsevier, en el mes de septiembre de 2011 y está a la espera de ser publicado.

ARTICLE IN PRESS

Alcohol xxx (2012) 1–11



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Alcohol

journal homepage: <http://www.alcoholjournal.org/>

Increased amplitude of P3 event-related potential in young binge drinkers

Alberto Crego*, Fernando Cadaveira, María Parada, Montserrat Corral, Francisco Caamaño-Isorna, Socorro Rodríguez Holguín

Department of Clinical Psychology and Psychobiology, University of Santiago de Compostela, Galicia, Spain

ARTICLE INFO

Article history:
Received 30 June 2011
Received in revised form
7 October 2011
Accepted 7 October 2011

Keywords:
ERPs
Oddball task
Visual attention
Adolescence
Binge drinking
University students

ABSTRACT

The aim of the present study was to determine how binge drinking (BD) affects brain functioning in male and female university students during the performance of a visual discrimination task. Thirty-two binge drinkers and 53 controls (non binge drinkers), with no history of other drug use, personal or family history of alcoholism or psychopathological disorders, were selected. Event-related potentials (ERPs) were recorded during the performance of a visual oddball task. The latency and amplitude of the N2 and P3b components of the ERPs were analyzed. There were no differences between the groups in behavioral measures, but P3b amplitudes were significantly larger in binge drinkers than controls. This may suggest the presence of anomalies in neural processes mediating attention processing, or an imbalance (increased) of neuronal activity in P3b generators caused by the presence of BD pattern for a long time.

© 2012 Elsevier Inc. All rights reserved.

Introduction

In recent decades, there has been increasing concern regarding the neurocognitive effects of alcohol intake in adolescents and young people (for a review see Monti et al., 2005) because of the high prevalence of alcohol abuse among this population (Serdula, Brewer, Gillespie, Denny, & Mokdad, 2004). Binge drinking (BD) has become increasingly common among adolescents and college students and refers to the consumption of large amounts of alcohol in a short time, often on Thursdays and at the weekend (Beets et al., 2009), followed by a period of abstinence (Lange et al., 2002; Wechsler, Davenport, Dowdall, Moeykens, & Castillo, 1994; Wechsler et al., 2002).

The most widely accepted operating definition of BD is the consumption of five or more alcoholic drinks (four or more in the case of women) on a single occasion (in the time span of two hours, according to the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism) at least once in the previous two weeks or month (for a review see Courtney & Polich, 2009; Parada et al., 2011). Additionally, considering the differences of pure ethanol that one Standard Alcoholic Drink contains in each country (International

Center for Alcohol Policies, 2003), it is necessary to adjust the criteria to the location of the investigation.

Although 6–10% of adolescents fulfill diagnostic criteria for alcohol use disorders (Clark, Bukstein, & Cornelius, 2002), BD is much more prevalent in adolescents and young people and often viewed by them as innocuous (Johnston, O'Malley, Bachman, & Schulenberg, 2009). Epidemiological studies across the USA and UK indicate that around 40% of university students are binge drinkers (Gill, 2002; Wechsler et al., 2002). In an epidemiological previous study by our research group in Spain (Caamaño-Isorna, Corral, Parada, & Cadaveira, 2008), 37% of first-year university students ($N = 2700$) were found to consume large amounts of alcohol ("risky consumption") and 12.2% showed a BD pattern of alcohol consumption, with higher prevalence in males than females (29.9% vs. 8.2% females).

Adolescence is a time of dynamic brain changes that occur in the context of major physiological, psychological, and social transitions. Maturing neural circuitry during this life stage, particularly in the prefrontal cortex, limbic system, and white matter association and projection fibers, is linked with advancements in cognition and behavior (Bava et al., 2010). So, higher-order cognitive functions such as attention, working memory, planning, problem solving, and inhibitory control are developing during adolescence and historically linked to maturation of the frontal lobes (for a review see De Luca & Leventer, 2008). Given the extent of brain maturation occurring during this phase in life, adolescents who use substances

* Corresponding author. Departamento de Psicología Clínica e Psicobiología, Faculdade de Psicología, Campus Universitario Sur, 15782, Santiago de Compostela, Galicia, Spain. Tel.: +34 981563100x13915; fax: +34 881814364.
E-mail address: alberto.crego@usc.es (A. Crego).

0741-8329/\$ – see front matter © 2012 Elsevier Inc. All rights reserved.
doi:10.1016/j.alcohol.2011.10.002

ARTICLE IN PRESS

2

A. Crego et al. / Alcohol xxx (2012) 1–11

appear to be vulnerable to alterations in brain functioning, cognition and behavior, and alcohol use may detrimentally influence the developing brain (for a review see [Guerri & Pascual, 2010](#)).

Animal studies have demonstrated that the intermittent consumption of high doses of alcohol causes major alterations in the central nervous system (CNS) ([Jaatinen, Riikonen, Riihioja, Kajander, & Hervonen, 2003](#); [Roberto, Nelson, Ur, & Gruol, 2002](#); [Tokunaga, Silvers, & Matthews, 2006](#)) and that the adolescent brain is more sensitive to the neurotoxic effects of alcohol and BD than the adult brain ([Crews, Braun, Hoplight, Switzer, & Knapp, 2000](#); [White, Ghia, Levin, & Swartzwelder, 2000](#)). Alcohol particularly affects those structures of the brain that mature late on in development, such as the hippocampus and the prefrontal cortex (PFC) (for a review see [Monti et al., 2005](#)).

Human studies have revealed the presence of neurostructural and neurocognitive anomalies in adolescents with alcohol use disorders (AUDs). These studies have reported significant reductions in the volume of hippocampus and PFC ([De Bellis et al., 2005](#); [Medina et al., 2008](#); [Nagel, Schweinsburg, Phan, & Tapert, 2005](#)), and the presence of neurocognitive deficits in functions related to these brain areas, such as visuospatial attention, and particularly working memory (for a review see [Brown & Tapert, 2004](#)), in adolescents with AUD in comparison with paired controls. As regards BD, although few studies have investigated the neurobiological and neurocognitive effects of this pattern of alcohol consumption in non-clinical samples of adolescents and young people, it has been shown that young people who indulge in BD experience difficulty in carrying out tasks involving PFC functions, such as working memory, planning, attention and decision making ([Crego et al., 2009, 2010](#); [García-Moreno, Exposito, Sanhueza, & Angulo, 2008](#); [Goudriaan, Grekin, & Sher, 2007](#); [Johnson et al., 2008](#)), or hippocampus function as verbal memory ([Parada et al., 2011](#)).

The event-related potentials (ERP) have been widely used to assess the neurocognitive effects of alcohol in different populations such as alcoholics, abstinent chronic alcoholics and children of alcoholics (for a review see [Porjesz et al., 2005](#)). Most studies have focused on the P3b component, a positive wave peaking between 300 and 600 ms after the stimulus onset, with maximum amplitude values at centroparietal sites, and functionally associated with processes of attention and memory access evoked by the evaluation of stimuli in tasks that require some form of action like a covert or overt response (for a review see [Polich, 2007](#)). These studies have shown that alcoholism is associated with reduced amplitude and a delayed latency of P3b to task-relevant target stimuli, impairments considered as electrophysiological markers of earlier behavioral results showing that alcoholism is linked to a deficit in higher cognitive (attention and memory) processing (for a review see [Campanella et al., 2009](#); [Porjesz et al., 2005](#)). Moreover, reduced P3b amplitude is considered a genetically transmitted marker for the risk of alcoholism (for a review see [Polich, Pollock, & Bloom, 1994](#); [Porjesz et al., 2005](#)). Other studies ([Cadaveira, Grau, Roso, & Sanchez-Turet, 1991](#); [Cadaveira, Roso, Grau, & Sanchez-Turet, 1992](#); [Cristini, Fournier, Timsit-Berthier, Bailly, & Tujus, 2003](#); [Maurage et al., 2008](#); [Olbrich, Maes, Gann, Hagenbuch, & Feige, 2000](#)), although fewer in number and with more controversial results, have also focused on the N2 component, a negative waveform with a peak latency around 200 to 300 ms related to attentional processes.

With regard to BD, few studies have used ERPs to explore BD in young people. [Ehlers et al. \(2007\)](#) used a facial emotional expression recognition task and evaluated ERPs in young adults with a history of BD during adolescence. They reported that the amplitude of the late P3 component (P3b) was lower in young adults participating in BD during adolescence than in subjects who did not

partake in BD during adolescence. The authors suggested that these anomalies may be associated with a loss or delay in the development of inhibitory brain systems in binge drinkers. Recently, [Maurage, Pesenti, Philippot, Joassin, & Campanella \(2009\)](#) used a test–retest paradigm and reported that short-term BD can produce marked cerebral dysfunction that is undetectable by behavioral measures alone. The results of their study revealed that, after 9 months of BD, subjects presented significantly delayed latencies in the P1, N2 and P3 components elicited by emotional auditory stimuli, with respect to controls, with no behavioral differences. These studies have revealed that young binge drinkers show electrophysiological anomalies in the processing of emotional stimuli. Moreover, two previous reports by our research group have revealed that young binge drinkers show anomalous electrophysiological patterns and hypoactivation of the anterior prefrontal cortex during a working memory task ([Crego et al., 2009, 2010](#)).

In the present study, the N2 and P3b components of the ERPs elicited in response to a visual oddball task were analyzed in a sample of young people (first-year university students) with and without a BD pattern of alcohol consumption, in order (i) to establish whether ERPs differ between the young binge drinkers and corresponding control subjects, which may reveal any impairment in the process of attention and information processing, and (ii) to determine if the electrophysiological measurements are affected differently by BD in male and female subjects.

Materials and methods

Participants

Eighty-five first-year university students (age range 18–20 years) participated in the study. Thirty-two of the participants (15 females) were classified as binge drinkers and 53 (25 females) as controls.

For sample selection, first-year students at the University of Santiago de Compostela (Galicia, Spain) ($N = 2700$) were asked to complete a questionnaire during class. The initial sample used in the present study is the same as that used in an epidemiological study carried out by our research group ([Caamaño-Isorna et al., 2008](#)). The questionnaire included the Galician validated version of the Alcohol Use Disorder Identification Test (AUDIT) ([Varela, Braña, Real, & Rial, 2005](#)); items 10, 11 and 12 of the Alcohol Use Questionnaire (AUQ) ([Townshend & Duka, 2002](#)), i.e. speed of drinking (average number of drinks consumed per hour), number of times the subject became drunk in the previous 6 months, and percentage (average) number of times the subject became drunk when drinking, as well as other items regarding use of alcohol (frequency of BD episodes in the previous 2 weeks and the previous month, number of drinks per occasion, number of drinks consumed on each day of the last week, age of onset of use, etc.) and other drugs (type of drug use, frequency of consumption, etc.).

According to the quantitative definition of BD used in European countries such as Spain, where a standard alcoholic drink equals about 10 g of alcohol, this study established the criterion of consumption of six or more standard alcoholic drinks on the same occasion (rather than five or more, as in the USA, where one standard alcoholic drink equals about 14 g of alcohol), one or more times per month. This information was obtained from the subject's response to question 3 of the AUDIT ("How often do you have six or more drinks on one occasion? Never/Less than monthly/Monthly/Weekly/Daily or almost daily"). In addition to this quantity/frequency criterion, speed of alcohol consumption was also considered. To be classified as binge drinkers, subjects had to drink at least three drinks per hour during BD episodes. This information was obtained from the subject's response to question 11 of the AUQ,

ARTICLE IN PRESS

A. Crego et al. / Alcohol xxx (2012) 1–11

3

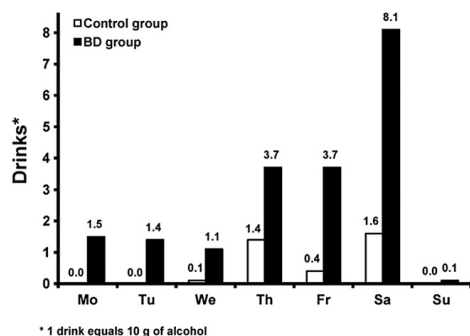


Fig. 1. Mean number of drinks consumed on each day of the last week by the BD and control subjects.

which refers to the speed of drinking (average number of drinks consumed per hour).

Therefore, (1) subjects who drank six or more standard alcoholic drinks on the same occasion one or more times per week, and (2) those who drank six or more standard alcoholic drinks on the same occasion at least once a month and, during these episodes drank at a speed of consumption of at least three drinks per hour, were classified as binge drinkers. Those who drank six standard alcoholic drinks on the same occasion less than once per month and at a maximum speed of consumption of two drinks per hour, were classified as controls (non-BD). The control group was composed of university students who did not meet criteria for BD but not necessarily had to be abstinent, because the latter are scarce amongst young university students (at least in the study population). Thus, the low level of alcohol consumption of most subjects in the control group was representative of most of the students surveyed, and the amounts, frequency and speed at which they drank guaranteed the absence of a BD pattern or any other type of alcohol-related problems. Anyway, an analysis comparing abstainers (13) and light drinkers (40) of the control group was performed, and the results showed no significant differences between them in any parameter (latency or amplitude) of ERPs components analyzed (N2 and P3b). The mean number of drinks that the BD and control subjects consumed on each day of the last week is shown in Fig. 1.

Table 1
Demographic and drinking characteristics of the Control and BD groups (mean \pm SD).

| | Control | BD |
|--|------------------------|------------------------|
| N (females) | 53 (25) | 32 (15) |
| Age: years (range) | 18.5 \pm 0.5 (18–20) | 18.8 \pm 0.6 (18–20) |
| Handedness (right/left) | 53/0 | 32/0 |
| Caucasian ethnicity (%) | 100 | 100 |
| Age of onset on alcohol consumption: years* | 16 \pm 1 | 15 \pm 1.3 |
| Quantity of consumption: drinks per occasion*** | 1 \pm 1.5 | 5.1 \pm 2 |
| Drinks in the last week (self-reported)*** | 3.5 \pm 1.4 | 19.7 \pm 4.9 |
| Speed of consumption: drinks per hour*** | 0.6 \pm 0.9 | 3.3 \pm 1.1 |
| BD episodes in the last two weeks** | 0.02 \pm 0.1 | 1.4 \pm 1.4 |
| Times drunk in the last 6 months** | 1.2 \pm 2.7 | 6.8 \pm 7 |
| Percentage of times became drunk when drinking** | 5.9 \pm 10.1 | 42.7 \pm 31.6 |
| Total AUDIT score (range)** | 2.4 \pm 2.1 (0–9) | 11.3 \pm 3.4 (6–18) |
| Global Score Index (GSI) percentile of SCL-90-R | 43.3 \pm 29.7 | 52.2 \pm 33.9 |

*t < 0.05 significant group differences (Control vs. BD).

**t < 0.001 significant group differences (Control vs. BD).

† 1 drink equals 10 g of alcohol.

The Symptom Checklist-90-Revised questionnaire (SCL-90-R) (Derogatis, 1994) was applied to the initially selected subjects in order to detect any psychopathological symptoms and compare the different scales in the two groups. Subsequently, the subjects were interviewed about their personal and family history of alcoholism and medical or psychopathological disorders. The interview comprised a translated and adapted version of the Semi-Structured Assessment for the Genetics of Alcoholism (SSAGA), Individual Assessment Module (IAM) and Family History Assessment Module (FHAM), designed by the Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism (COGA) (Bucholz et al., 1994). Questions about individual and familiar psychopathological problems were based on DSM-IV criteria and at least one other diagnostic classification system. Alcohol abuse/dependence was assessed in all subjects, both controls and binge drinkers, by use of the AUDIT. This test has been validated to assess alcohol-related problems or disorders (Babor, Higgins-Biddle, Saunders, & Monteiro, 2001), and specifically in university students (for a review see Reinet & Allen, 2007). AUDIT scores in the range of 8–19 reveal “risky” consumption, while scores of 20 or above warrant further diagnostic evaluation for alcohol dependence. Information on tobacco, cannabis and other drugs use was obtained from the subjects’ responses to items about drugs use included in the questionnaire.

The exclusionary criteria were left-handedness, non-corrected sensory deficits, any episode of loss of consciousness for more than 20 min, history of traumatic brain injury or neurological disorder, personal history of psychopathological disorders (DSM-IV Axis I and Axis II disorders), family history of major psychopathological disorders (major depressive disorder, schizophrenia or anxiety disorders according to DSM-IV criteria) in first-degree relatives, family history of first-degree alcoholism or substance abuse, and history of regular or occasional use of drugs (cannabis, opiates, hallucinogens, ecstasy, cocaine, amphetamine compounds or medically prescribed psychoactive substances). With regard to tobacco consumption, subjects with a regular tobacco consumption were excluded, while occasional smokers (who smoke during BD episodes but no in others situations) were controlled but not excluded. As regards alcohol consumption, subjects with AUDs (AUDIT scores \geq 20) were excluded from the study.

The demographic and drinking characteristics of the subjects finally selected to form the BD and control groups are presented in Table 1. With respect to psychological variables, the two groups did not differ either in global severity index (GSI) or any scale of SCL-90-R.

The experiment was undertaken in compliance with Spanish legislation and the code of ethical principles for medical research

ARTICLE IN PRESS

4

A. Crego et al. / Alcohol xxx (2012) 1–11

involving human subjects outlined by the World Medical Association (Declaration of Helsinki; see Williams, 2008). Participants signed an informed consent form and were paid for participating in the experiment.

Tasks and procedure

Participants were asked to abstain from consuming alcohol for 12 h before the experiment and not to have binge drinking episodes in the past 24 hours to prevent acute alcohol intake effects and to rule out withdrawal effects. In addition, they were instructed not to smoke or drink tea or coffee for at least 3 h prior to the experiment. Compliance with these restrictions was self-reported by the subjects. Each subject was seated in a comfortable armchair located in a light- and sound-attenuated electrically shielded room, and a brain cap and electrodes (see below) were fitted to the subject's head. General instructions were given to avoid movements during the test and the task was explained.

A visual oddball task was used. The oddball paradigm is a classical discrimination task, in which two stimuli are presented in a random series such that one of them occurs relatively infrequently and subjects must detect this occasional rare ("target") stimuli occurring against a background of more frequent non-target ("standard") stimuli.

In the oddball task employed, 150 stimuli, size $2.5^\circ \times 2.5^\circ$ visual angle, were presented at random on a black background in the center of a CRT monitor placed 100 cm in front of the subject's eyes. The stimulus duration was 45 ms and the interstimulus interval (ISI) varied between 1000 and 1400 ms. The stimuli consisted of two different figures, a white circle designated as the standard stimulus (probability = 0.8) and a white star designated as the target stimulus (probability = 0.2). Participants were instructed to press a button with the preferred hand when the target stimulus appeared and not to respond when the standard stimulus appeared.

EEG recording

The electroencephalogram (EEG) was recorded with Brain Vision Recorder system using a Braincap with 32 sinterized Ag–AgCl electrodes placed at AF3, AFz, AF4, F7, F3, Fz, F4, F8, FC3, FCz, FC4, C3, Cz, C4, CP3, CPz, CP4, T7, T8, P7, P3, Pz, P4, P8, PO7, PO3, POz, PO4, PO8, O1, Oz and O2 (according to the extended 10–20 International System). All active electrodes were referred to the nose tip and grounded with an electrode placed at Fpz. Vertical electrooculographic activity (VEOG) was recorded bipolarly from above and below the left eye to control eye movements and blinks. Electrode impedances were kept below 10 k Ω . EEG signals were continuously amplified and digitized at a rate of 500 Hz, and filtered on-line with a 0.01–100 Hz band pass filter.

Data analysis

Behavioral analysis

Only responses with reaction times (RTs) between 100 and 1000 ms after the onset of a target stimulus were considered as correct. Responses to the standard stimuli were scored as false alarms, and failures to respond to target stimuli were defined as omissions. The RTs, the percentage of correct responses and the percentage of false alarms from the two groups (BD and control) were compared using a Student's *t*-test for independent samples.

ERP analysis

All EEG data were analyzed with Brain Vision Analyzer software (Version 2.0.1). The EEG was corrected for ocular artefacts by the semiautomatic procedure in Independent Component Analysis

(ICA) (Jung et al., 2000). It was then digitally filtered off-line with a 0.1–30 Hz bandpass filter and segmented into epochs of 1000 ms from 100 ms pre-stimulus to 900 ms post-stimulus. Baseline correction was applied, epochs exceeding ± 80 μ V at any scalp electrode were rejected (lower than 5% in each task) and EEG epochs corresponding to incorrect responses (omissions or false alarms) were excluded. Average ERPs time-locked to the standard and the target stimuli were computed separately.

The averaged ERPs were analyzed with a semiautomatic peak detection procedure and, subsequently reviewed and manually corrected at each of the 32 electrodes for each participant. The N2 and P3b components were identified and marked in the averaged waveform elicited by the standard and target stimuli as the largest negative peak between 200 and 300 ms after the stimuli onset, and the largest positive peak within a time window of 300–600 ms, respectively. Both amplitudes (μ V) and latency (ms) values of these ERP components were organized into three regions, each including six electrode positions: frontal (F3, Fz, F4, FC3, FCz, FC4), central (C3, Cz, C4, CP3, CPz, CP4) and parietal (P3, Pz, P4, PO3, POz, PO4). A mixed model ANOVA with two between-subjects factors and three within-subject factors was used for the statistical analysis of each component. The between-subjects factors were Group (BD and control) and Gender (male and female), and the within-subject factors were Condition (standard and target stimuli), Region (frontal, central and parietal) and Electrode location (six channels). In addition, an independent analysis was performed for each gender.

An alpha level of 0.05 was used and, whenever appropriate, degrees of freedom were corrected by the conservative Greenhouse–Geisser estimate. All post hoc paired comparisons were performed with the Bonferroni adjustment for multiple comparisons, also with an alpha level of 0.05.

Results

Behavioral results

The behavioral data for each group are summarized in Table 2. No significant differences between the control and BD groups were observed for RTs, percentage of correct responses or false alarms.

Electrophysiological results

The grand averages of the ERPs for the standard and target stimuli in the control and BD groups are shown in Figs. 2 and 3, respectively. The grand averages of the ERPs in the two groups for the target stimuli in males and females are compared in Figs. 4 and 5, respectively. The mean and standard deviation (SD) values of amplitude and latency of P3b and N2 components for the two groups are shown in Table 3, and the mean and SD values of P3b amplitude for each gender in each group are shown in Table 4.

The analysis of the N2 amplitude revealed that the factor Condition had a significant effect [$F(1,81) = 20.32, p < .001$]. The N2 amplitude was significantly larger in the target than in the standard condition. The analysis also revealed that the factor Region had a significant effect [$F(2,162) = 25.34, p < .001$], with higher amplitude

Table 2
Behavioral data from the control and BD groups (mean \pm SD).

| Behavioral performance | Control | BD |
|------------------------|------------------|----------------|
| Reaction time (ms) | 392.6 \pm 49.9 | 392 \pm 46.8 |
| % Correct responses | 99.2 \pm 1.8 | 99.3 \pm 1.6 |
| % False alarms | 0.1 \pm 0.4 | 0.2 \pm 0.7 |

ARTICLE IN PRESS

A. Crego et al. / Alcohol xxx (2012) 1–11

5

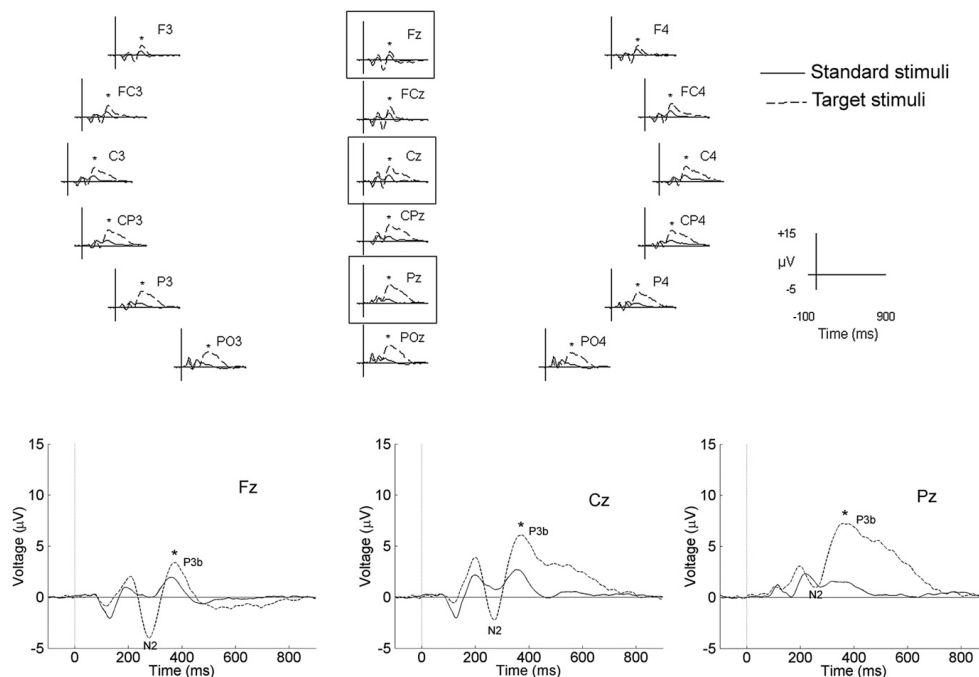


Fig. 2. Grand averages of ERPs from the Control group in response to the standard (solid lines) and target stimuli (dashed lines) at the 18 electrodes analyzed. P3b amplitude was larger for the target than the standard stimuli in all the electrodes and regions analyzed.

in anterior than posterior regions (frontal > central > parietal) ($p < .001$ for all pair comparisons).

The N2 latency or amplitude did not differ significantly between groups for any region or condition.

Likewise N2, the P3b latency did not differ significantly between groups at any region or condition.

As regards P3b amplitude, the analysis revealed that the factor Condition had a significant effect [$F(1,81) = 166.06, p < .001$]. The P3b amplitude was significantly larger in the target than in the standard condition. The analysis also revealed that the factor Region had a significant effect [$F(2,162) = 26.48, p < .001$], with larger amplitude in posterior than anterior regions (parietal and central > frontal) ($p < .001$ for all pair comparisons). As regards the factor Group, it had a significant effect [$F(1,81) = 8.04, p < .01$]. The P3b amplitude was significantly larger in the BD than control group. The interaction between Group and Condition also had a significant effect [$F(1,81) = 12.31, p < .001$]. The post hoc multiple comparisons revealed that P3b amplitude was larger in the target than in the standard condition in both groups as was expected ($p < .001$) (see Figs. 2 and 3), and that for the target condition was significantly larger in the BD than in the control group ($p < .001$). There was no significant Group \times Condition \times Region interaction, and an independent analysis for each region in the target condition confirmed a larger P3b amplitude in the BD group than the control group in the frontal [$F(1,81) = 12.89, p = .001$], central [$F(1,81) = 10.85, p = .001$] and parietal [$F(1,81) = 7.28, p = .008$] regions.

Bearing in mind that previous studies have reported that oddball P3 is reduced among smokers (Anokhin et al. 2000; Polich & Ochoa, 2004), it is increased by acute smoking (Polich & Criado 2006) and

decreased by smoking abstinence (Daurignac, Le Houezec, Perez-Diaz, Lagrue, & Jouvent, 1998), the data were analyzed excluding the occasional smokers (three subjects in the control group and seven subjects in the BD group). The results did not show differences with those including the whole sample. Moreover, the occasional smokers were compared with the no-smokers into each group, and there were not differences in P3b amplitude between the subgroups. Therefore, the occasional smokers were not excluded from the sample.

Finally, with regard to the factor Gender, no significant interactions between Group and Gender were observed on the latency or amplitude of both N2 and P3b components. However, as regards P3b amplitude, the analysis revealed that the interaction between Gender and Condition had a significant effect [$F(1,81) = 4.62, p < .05$], and the post hoc multiple comparisons confirmed, as was expected, that P3b amplitude for the target condition was significantly larger in females than males ($p < .05$). Moreover, independent analyses for each gender showed that the interaction between Group and Condition had a significant effect both in males [$F(1,43) = 4.44, p < .008$] and females [$F(1,38) = 7.48, p = .038$], and the post hoc multiple comparisons confirmed that P3b amplitude for the target condition was significantly larger in the BD than in the control group for both males ($p < .01$) and females ($p < .05$) (see Figs. 4 and 5).

Discussion

Although some neuropsychological studies have revealed that young people with a BD pattern of alcohol consumption show

ARTICLE IN PRESS

6

A. Crego et al. / Alcohol xxx (2012) 1–11

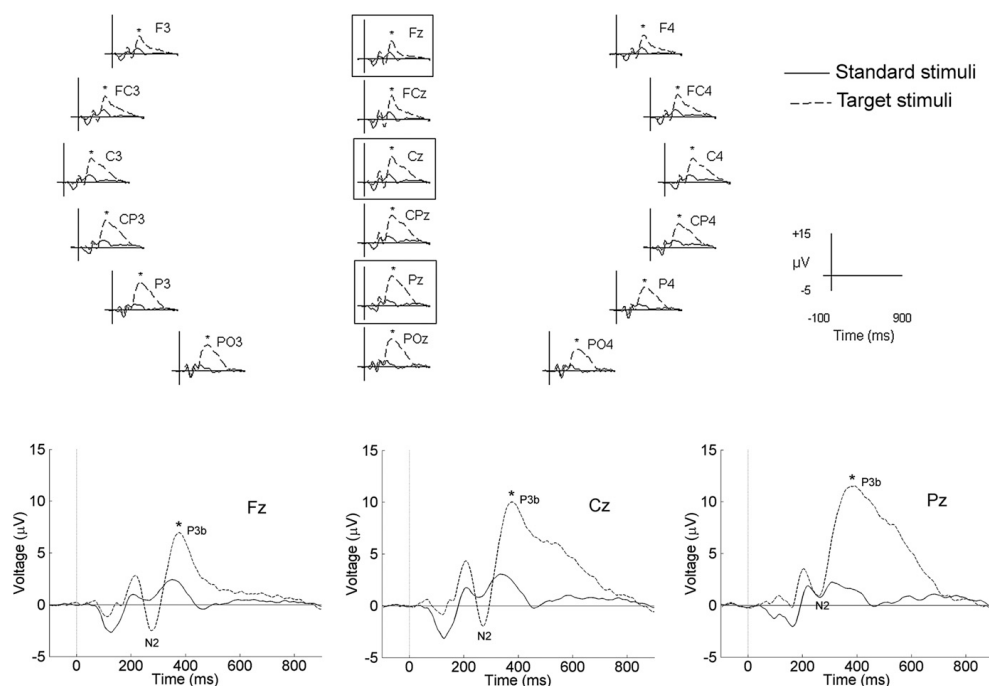


Fig. 3. Grand averages of ERPs from the BD group in response to the standard (solid lines) and target stimuli (dashed lines) at the 18 electrodes analyzed. P3b amplitude was larger for the target than the standard stimuli in all the electrodes and regions analyzed.

behavioral deficits in relation to cognitive functions such as working memory, attention, planning, decision making and verbal memory (García-Moreno et al., 2008; Goudriaan et al., 2007; Johnson et al., 2008; Parada et al., 2011), in the present study no behavioral differences between BD and control groups were observed. This was not unexpected, since ERPs can reveal neuro-cognitive restrictions undetectable at the behavioral level, and perhaps the tasks employed, although useful for obtaining ERPs related to attentional processes, were not sensitive enough to detect differences in behavioral performance or any possible behavioral impairment.

With regard to ERPs, the results revealed a larger P3b amplitude in the BD group than in the control group in frontal, central and parietal regions during the execution of the visual oddball task. This is surprising because a reduction in the P3b amplitude has long been associated with alcoholism and the risk of alcoholism (for review, see Polich et al., 1994; Porjesz et al., 2005). The P3b amplitude has been considered as an indicator of the allocation of attentional resources to the voluntary selection of relevant stimuli and context updating processes of working memory (for a review see Polich, 2007), and many studies have revealed that abstinent chronic alcoholics, who have significant attentional and memory deficits, show a reduction in the P3b amplitude (for a review see Campanella et al., 2009; Porjesz et al., 2005). However, the relation between alcohol consumption and anomalies in P3b is complex. It has been proposed that, rather than a consequence of alcohol consumption, the reduction in P3b amplitude is an

endophenotype, or a genetically transmitted risk marker for alcoholism (Hesselbrock, Begleiter, Porjesz, O' Connor, & Bauer, 2001), independent of lifetime alcohol consumption (Perlman, Johnson, & Iacono, 2009; Pfefferbaum, Ford, White, & Mathalon, 1991), and it has been linked to risk for alcoholism across a variety of experimental tasks and in a variety of clinical and epidemiological populations, including adolescents at high familial risk for alcoholism prior to alcohol exposure (Porjesz et al., 1998; Rodríguez Holguín, Corral, & Cadaveira, 1999).

Regarding BD, Ehlers et al. (2007) found that adults with a history of BD during adolescence, with no diagnosed lifetime of drug dependence showed a lower P3b amplitude than adults with no regular BD during adolescence and no drug dependence, in response to an emotional facial expression task. However, the decrease in the amplitude cannot be attributed exclusively to BD during adolescence, because family history of alcohol and conduct disorder or antisocial personality disorder were not excluded and were significant covariates in the analysis. In the present study, in which subjects with AUD or personal history of psychopathological disorders (DSM-IV Axis I and Axis II disorders) and a family history of alcoholism (factors involving the effect of reducing the amplitude of P3b) were excluded, no reduction in P3b amplitude was observed in the BD group. Conversely, the results of this study have revealed that P3b amplitude is larger in young university BD students than in matched paired controls, an anomaly that could be a specific electrophysiological marker of the BD pattern in young people. In this sense, two recent studies of Bartholow and cols., using a visual

ARTICLE IN PRESS

A. Crego et al. / Alcohol xxx (2012) 1–11

7

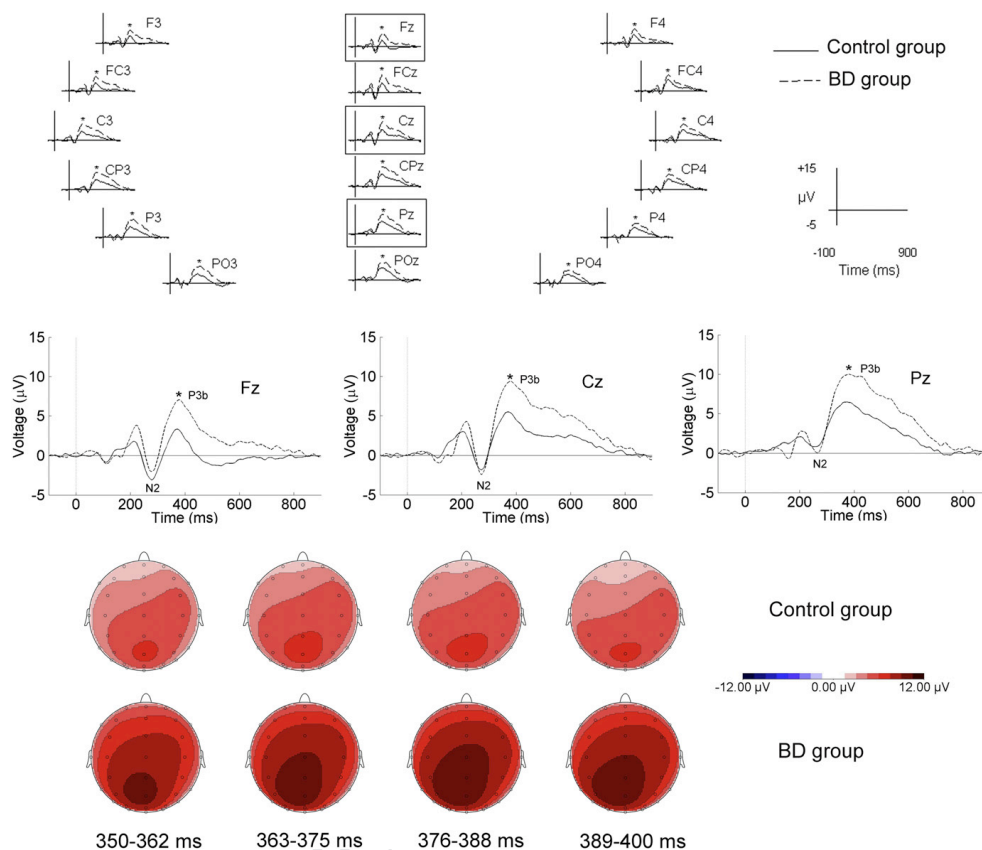


Fig. 4. Grand averages of ERPs and voltage maps corresponding to the peak of P3b component in the males of the control (solid lines) and BD groups (dashed lines) in response to the target stimuli at the 18 electrodes analyzed. Males of the BD group showed larger P3b amplitude in all electrodes and regions analyzed than males of the control group.

oddball task, have found that young university students with low alcohol sensitivity (with an alcohol consumption similar to the BD group in the present study) also showed increased P3b amplitude, but only to alcohol cues (Bartholow, Henry, & Lust, 2007; Bartholow, Lust, & Tragemer, 2010). P3b amplitude elicited by neutral, arousing or non-alcoholic beverage-related images targets did not differ to their high-sensitivity peers (Bartholow et al., 2010). The authors suggested that P3 reactivity to alcohol cues could be a new endophenotype for alcohol use disorder risk. Likewise, increased of P3b amplitude to neutral target stimuli in pure cognitive task also could be a specific electrophysiological marker of the BD pattern in young people and of the alcohol use disorder risk. However, more studies are needed to confirm this result.

A functional explanation of these results would be linked to the results of different fMRI studies by Tapert and cols. (Schweinsburg, McQueeny, Nagel, Eyler, & Tapert, 2010; Tapert et al., 2004). These authors reported that adolescents with AUD showed abnormalities in brain response (enhanced BOLD) to a spatial working memory task, despite adequate performance. The authors suggested the involvement of compensatory mechanisms and that binge drinkers

exhibit a greater reliance on alternate memory systems during verbal learning. According to this compensation hypothesis, the larger P3b amplitude observed in the BD group in the present study might suggest that binge drinkers recruit different or wider brain areas associated with attentional processing to compensate the BD-related neurocognitive decline and to successfully complete the specific task. This hypothesis must be further explored with other tasks, perhaps more sensitive to possible behavioral deficits, and complemented with neuroimaging studies before it can be confirmed.

It is also possible that the effects found in the present study were related to an imbalance of neuronal activity in P3b generators. Alcohol generally has a suppressive effect on the CNS: It reduces the activity of excitatory neurotransmitters and their receptors and enhances the activity of inhibitory neurotransmitters and their receptors. After long-term alcohol exposure, a complex set of mechanisms are activated to counteract the effects of the persistent presence of alcohol in the brain. These mechanisms promote the activity of excitatory neurotransmitter systems and suppress the activity of inhibitory neurotransmitter systems, attempting to

ARTICLE IN PRESS

8

A. Crego et al. / Alcohol xxx (2012) 1–11

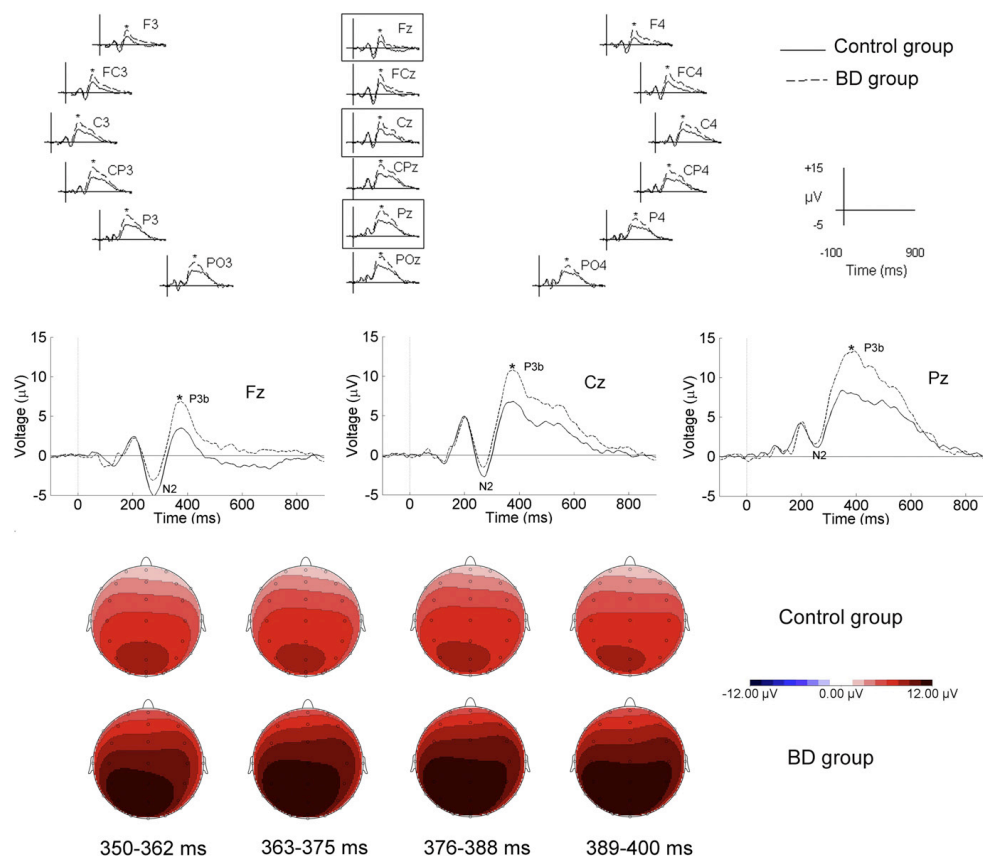


Fig. 5. Grand averages of ERPs and voltage maps corresponding to the peak of P3b component in the females of the control (solid lines) and BD groups (dashed lines) in response to the target stimuli at the 18 electrodes analyzed. Females of the BD group showed larger P3b amplitude in all electrodes and regions analyzed than females of the control group.

return brain function to a “normal” state in the presence of alcohol. When the individual stops drinking, however, these adaptive changes result in an imbalance in inhibitory and excitatory neurotransmission, resulting in CNS hyperexcitability (“kindling effect”) that manifests itself as withdrawal symptoms (for a review see Becker, 1998). Binge drinking is characterized by the consumption of large amounts of alcohol within a limited time period followed by a period of abstinence, as opposed to regular drinking, in which a person might consume similar weekly amounts of alcohol but without the extremes of alcohol intoxications and continuous withdrawals. Repeated periods of alcohol bingeing and withdrawal increase the degree of withdrawal-induced neuronal excitability in several brain areas including amygdala, hippocampus, ventral striatum, periaqueductal gray and frontal cortical areas (for a review see Stephens & Duka, 2008), and the imbalance occurring during withdrawal may accrue with each successive episode and may culminate in a state of persistent increased of neural activity of P3b generators. In this sense, several animal studies have demonstrated increased neural hyperexcitability, alterations in

spontaneous EEG and exacerbation of withdrawal symptoms following repeated withdrawal experiences (Becker & Hale, 1993; Becker & Littleton 1996; Duka et al., 2004). Therefore, taking into account that the total amount of P3b activity represents the summation of the outputs derived from different sources or generators (Johnson, 1993), the larger P3b amplitude observed in the BD group in the present study may be a reflection of an imbalance (increased) of neuronal activity in P3b generators caused by the presence of BD pattern for a long time.

As regards N2, BD did not have any effects on the amplitude of the N2 elicited by standard or targets stimuli. In a previous study by our research group (Crego et al., 2009), the amplitude of N2 was larger in binge drinkers in response to the matching stimuli of a visual pairs-matching continuous task, suggesting higher levels of attentional effort required by these subjects. However, the pairs-matching continuous tasks and the oddball tasks are different in both the level of difficulty and in the nature of the cognitive processes involved, and this might account for the different influence of BD on the N2 amplitude in both experiments.

ARTICLE IN PRESS

A. Crego et al. / Alcohol xxx (2012) 1–11

9

Table 3Values of the latency (ms) and amplitude (μ V) of the N2 and P3b components (mean \pm SD) at the 18 electrodes analyzed in control and BD groups.

| | N2 values for target stimuli | | | | P3b values for target stimuli | | | |
|-----|------------------------------|------------------|--------------------|------------------|-------------------------------|-----------------|--------------------|------------------|
| | Control | | BD | | Control | | BD | |
| | Latency | Amplitude | Latency | Amplitude | Latency | Amplitude | Latency | Amplitude |
| F3 | 274 \pm 27.19 | −3.81 \pm 3.4 | 269.69 \pm 21.96 | −2.64 \pm 4.16 | 379.96 \pm 32.6 | 5.1 \pm 4.47 | 385.31 \pm 35.16 | 8.4 \pm 4.42 |
| Fz | 277.7 \pm 22.62 | −4.94 \pm 4.06 | 276.25 \pm 17.01 | −3.59 \pm 4.77 | 377.81 \pm 31.81 | 4.56 \pm 3.99 | 382.94 \pm 32.5 | 8.28 \pm 5.3 |
| F4 | 271.58 \pm 28.22 | −4.15 \pm 3.7 | 265.06 \pm 26.2 | −2.59 \pm 4.38 | 380.23 \pm 36.39 | 5.05 \pm 3.66 | 382 \pm 28.42 | 8.52 \pm 4.65 |
| FC3 | 271.02 \pm 27.12 | −3.87 \pm 3.5 | 266.75 \pm 21.82 | −2.75 \pm 4.53 | 377.66 \pm 34.09 | 5.9 \pm 5.03 | 387.5 \pm 37.04 | 9.45 \pm 4.82 |
| FCz | 272.3 \pm 24.66 | −5.15 \pm 4.25 | 274.75 \pm 17.07 | −4.14 \pm 5.69 | 374.04 \pm 29.70 | 6.51 \pm 5.04 | 384 \pm 30.14 | 10.63 \pm 6.24 |
| FC4 | 267.96 \pm 24.92 | −3.61 \pm 3.96 | 264.56 \pm 24.84 | −2.55 \pm 4.64 | 379.32 \pm 33.16 | 6.87 \pm 4.14 | 385.37 \pm 32.8 | 9.97 \pm 4.9 |
| C3 | 267.58 \pm 27.33 | −3.15 \pm 3.81 | 263.87 \pm 21.02 | −2.57 \pm 4.79 | 379.62 \pm 40.72 | 6.99 \pm 5.24 | 386.75 \pm 38.73 | 10.99 \pm 5.06 |
| Cz | 269.17 \pm 22.15 | −3.46 \pm 4.6 | 267 \pm 23.15 | −3.5 \pm 6.32 | 371.55 \pm 35.94 | 7.71 \pm 5.66 | 386.87 \pm 37.54 | 11.81 \pm 6.23 |
| C4 | 266.75 \pm 25.36 | −2.72 \pm 4.09 | 264.06 \pm 24.91 | −2.29 \pm 4.94 | 384.04 \pm 39.8 | 7.53 \pm 4.96 | 388.69 \pm 37.58 | 10.77 \pm 5.26 |
| CP3 | 262.94 \pm 26.35 | −2.57 \pm 3.89 | 257.75 \pm 22.05 | −2.36 \pm 5.19 | 375.13 \pm 46.89 | 7.91 \pm 5.86 | 386.75 \pm 42.71 | 12.33 \pm 5.09 |
| CPz | 263.92 \pm 26.27 | −1.94 \pm 4.54 | 263.06 \pm 21.26 | −2.12 \pm 6.05 | 372.87 \pm 47.26 | 8.57 \pm 6 | 385.81 \pm 44.72 | 12.79 \pm 6.27 |
| CP4 | 259.74 \pm 26.26 | −2.19 \pm 4.4 | 259.81 \pm 23.06 | −2.03 \pm 5.4 | 375.47 \pm 48.74 | 7.79 \pm 5.2 | 387 \pm 40.84 | 10.91 \pm 5.83 |
| P3 | 254.94 \pm 27.9 | −2.17 \pm 4.02 | 254.56 \pm 22.94 | −1.91 \pm 5.5 | 370.34 \pm 48.14 | 8.39 \pm 5.94 | 398.06 \pm 45.19 | 12.68 \pm 5.19 |
| Pz | 255.58 \pm 28.65 | −0.81 \pm 4.62 | 259.62 \pm 22.43 | −0.93 \pm 5.85 | 365.92 \pm 50.3 | 9.57 \pm 5.97 | 387.81 \pm 44.14 | 13.69 \pm 6.33 |
| P4 | 255.85 \pm 27.92 | −1.58 \pm 4.6 | 256.06 \pm 23.09 | −1.7 \pm 5.77 | 369.28 \pm 53.47 | 8.11 \pm 5.52 | 395.94 \pm 43.77 | 10.72 \pm 5.69 |
| PO3 | 247.13 \pm 27.24 | −2.01 \pm 4.46 | 250.31 \pm 21.19 | −1.69 \pm 5.87 | 368.11 \pm 53.61 | 8.54 \pm 5.92 | 390.44 \pm 45.64 | 12.06 \pm 5.57 |
| POz | 246.98 \pm 26.23 | −0.9 \pm 4.87 | 251.87 \pm 22.35 | −0.64 \pm 6.05 | 364.91 \pm 50.79 | 9.82 \pm 6.02 | 391.81 \pm 45.68 | 12.79 \pm 6.29 |
| PO4 | 248.24 \pm 24.89 | −1.43 \pm 4.86 | 248.25 \pm 22.12 | −1.35 \pm 6.23 | 369.55 \pm 56.14 | 8.29 \pm 5.77 | 384.81 \pm 49.69 | 10.4 \pm 5.79 |

It is well-known that several components contribute to the N2 wave, depending on the type of cognitive processes required by the task. A simple oddball task, such as the one of this study, only requires the categorization of two easily discriminable stimuli, so it is not likely that N2 components associated with processes required in the pairs-matching continuous task, such as maintenance in working memory or conflict monitoring were present in this study (for a review, see Folstein & Van Petten, 2008).

Regarding latency values, which are usually considered an index of the speed of cognitive processing, Maurage et al. (2009) found delayed latencies in the P1, N2 and P3b. The authors compared young adult binge drinkers (more than 10 drinks of 10 g of alcohol at least two times a week) with matched paired controls (both were first-year university students), in a test–retest paradigm over a nine-month period. The potentially biasing variables were controlled and the subjects included met strict selection criteria: no personal or family history of alcoholism, total absence of past or current drug consumption (including tobacco and medication), no

history of psychiatric disorder and no moderate or high depression-anxiety scores. The results revealed that, although the two groups did not differ in any psychological, behavioral or electrophysiological measures in the first session (before the subjects started binge drinking habits), nine months later, the binge drinkers displayed significantly delayed latency in the P1, N2 and P3 components elicited by emotional auditory stimuli in a discrimination task, although they did not show any differences in amplitude. However, in the present study there were no significant differences in the latency of any component. Perhaps the differences in the specific tasks used by Maurage and cols. (emotional tasks) and in this study (pure cognitive tasks), and even the differences in the sensory modality, would account for the differences in the results relating BD and ERP latencies. In this sense, it must be noted that most of the studies reporting anomalies in ERP latencies in alcoholic populations used auditory stimuli (Cadaveira et al., 1991) or emotional tasks (Maurage et al., 2008).

The assessment of possible gender differences was also of interest in the present study. In the last decade, the prevalence of BD has tended to rank equally among men and women (Wechsler et al., 2002; Young, Morales, McCabe, Boyd, & Darcy, 2005). Several neuropsychological and neuroimaging studies on alcohol consumption have reported that women are more sensitive to the neurotoxic effects of alcohol (Hommer, Momenan, Kaiser, & Rawlings, 2001; Mann et al., 2005; Medina et al., 2008), perform worse in spatial working memory tasks (Townshend & Duka, 2005), and display more anomalous patterns of brain activity than men (Caldwell et al., 2005). However, like in the two previous studies by our research group (Crego et al., 2009, 2010), no significant gender-related differences in the groups were observed in the present study.

Finally, it is important note that the results of this study should be interpreted with caution. Our results need to be generalized and extended and care must be taken in extrapolating the results of this study to other sensory modalities and even to visual stimuli using tasks different from the oddball paradigm.

Conclusions

The results of the present study revealed that young university-student binge drinkers (without AUD, psychopathological comorbidities or family history of alcoholism) show anomalies in ERPs in

Table 4Values of P3b amplitude (μ V) (mean \pm SD) at the 18 electrodes analyzed in males and females of the control and BD groups.

| | P3b values for target stimuli | | | |
|-----|-------------------------------|------------------|------------------|------------------|
| | Control | | BD | |
| | Males | Females | Males | Females |
| F3 | 4.69 \pm 4.1 | 5.55 \pm 4.89 | 8.24 \pm 4.66 | 8.59 \pm 4.29 |
| Fz | 4.26 \pm 4.19 | 4.88 \pm 3.81 | 8.48 \pm 5.26 | 8.07 \pm 5.52 |
| F4 | 5.13 \pm 3.68 | 4.96 \pm 3.72 | 8.4 \pm 5.18 | 8.66 \pm 4.15 |
| FC3 | 5.16 \pm 4.61 | 6.73 \pm 5.43 | 8.8 \pm 4.58 | 10.19 \pm 5.13 |
| FCz | 5.81 \pm 5.06 | 7.29 \pm 4.99 | 10.43 \pm 6.01 | 10.86 \pm 6.69 |
| FC4 | 6.68 \pm 4.07 | 7.08 \pm 4.29 | 9.32 \pm 4.93 | 10.7 \pm 4.93 |
| C3 | 5.94 \pm 4.55 | 8.18 \pm 5.78 | 10.05 \pm 4.73 | 12.05 \pm 5.37 |
| Cz | 6.87 \pm 5.66 | 8.65 \pm 5.62 | 11.08 \pm 5.84 | 12.65 \pm 6.74 |
| C4 | 6.65 \pm 4.16 | 8.52 \pm 5.65 | 9.79 \pm 4.92 | 11.88 \pm 5.58 |
| CP3 | 6.64 \pm 4.88 | 9.35 \pm 6.59 | 10.78 \pm 3.77 | 14.08 \pm 5.91 |
| CPz | 7.65 \pm 5.63 | 9.59 \pm 6.32 | 11.56 \pm 5.08 | 14.18 \pm 7.32 |
| CP4 | 6.77 \pm 4.32 | 8.93 \pm 5.91 | 9.45 \pm 4.06 | 12.56 \pm 6.31 |
| P3 | 7.1 \pm 4.84 | 9.84 \pm 6.78 | 10.98 \pm 2.92 | 14.61 \pm 6.51 |
| Pz | 8.5 \pm 5.09 | 10.77 \pm 6.73 | 11.88 \pm 4.23 | 15.74 \pm 7.74 |
| P4 | 6.82 \pm 4.3 | 9.57 \pm 6.42 | 8.8 \pm 3.5 | 12.89 \pm 6.93 |
| PO3 | 6.92 \pm 4.57 | 10.35 \pm 6.79 | 10.1 \pm 2.84 | 14.28 \pm 7.04 |
| POz | 8.57 \pm 4.69 | 11.21 \pm 7.07 | 10.68 \pm 3.64 | 15.16 \pm 7.8 |
| PO4 | 6.9 \pm 4.56 | 9.84 \pm 6.63 | 8.51 \pm 3.6 | 12.49 \pm 7.1 |

ARTICLE IN PRESS

10

A. Crego et al. / Alcohol xxx (2012) 1–11

comparison with non binge drinking controls. These anomalies are characterized by a larger amplitude of the P3b component, which may suggest that young people with a BD pattern of alcohol consumption during adolescence and early adulthood may experience anomalies in neural processes that mediate attention processing or an imbalance of neuronal activity caused by the presence of BD pattern for a long time. Moreover, taking into account the sensitivity of the ERP technique and the specificity of the effect found, further research is required to confirm these results and to explore the (pre)clinical potential of this electrophysiological marker.

Uncited reference

Andersson and Magnusson, 1988; Cohen et al., 1997; Grant and Dawson, 1997; Gruber et al., 1996; Parada et al., 2011; Schuckit and Russell, 1983.

Acknowledgments

The authors thank the university students who participated in the study, as well as Dr. María Parada and Nayara Mota for their assistance with collecting data. We are also grateful to the Consellería de Innovación e Industria of Xunta de Galicia (grant number INCITE08PXIB211015PR), the Ministerio de Ciencia e Innovación of Spain (EDU2008-03400), and the "Programa de Formación de Profesorado Universitario" (FPU) from the Ministerio de Educación of Spain (grant AP2006-03871) for providing funding for this research. They had no further role in the study design, in the collection, analysis and interpretation of data, in writing of the report, or in the decision to submit the paper for publication.

Q3 References

- Andersson, T., & Magnusson, D. (1988). Drinking habits and alcohol abuse among young men: a prospective longitudinal study. *Journal of Studies on Alcohol*, 49, 245–252.
- Babor, T. F., Higgins-Biddle, J. C., Saunders, J. B., & Monteiro, M. G. (2001). *AUDIT. The Alcohol Use Disorders Identification Test. Guidelines for use in primary health care* (2nd ed.). Geneva: World Health Organization.
- Bartholow, B. D., Henry, E. A., & Lust, S. A. (2007). Effects of alcohol sensitivity on P3 event-related potential reactivity to alcohol cues. *Psychology of Addictive Behaviors*, 21, 555–563.
- Bartholow, B. D., Lust, S. A., & Traggesser, S. (2010). Specificity of P3 event-related potential reactivity to alcohol cues in individuals low in alcohol sensitivity. *Psychology of Addictive Behaviors*, 24, 220–228.
- Bava, S., Thayer, R., Jacobus, J., Ward, M., Jernigan, T. L., & Tapert, S. F. (2010). Longitudinal characterization of white matter maturation during adolescence. *Brain Research*, 1327, 38–46.
- Becker, H. C. (1998). Kindling in alcohol withdrawal. *Alcohol Health & Research World*, 22, 25–33.
- Becker, H. C., & Hale, R. L. (1993). Repeated episodes of ethanol withdrawal potentiate the severity of subsequent withdrawal seizures: an animal model of alcohol withdrawal "kindling". *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 17, 94–98.
- Becker, H. C., & Littleton, J. M. (1996). The alcohol withdrawal "kindling" phenomenon: clinical and experimental findings. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 20, 121A–124A.
- Beets, M. W., Flay, B. R., Vuchinich, S., Li, K.-K., Acock, A., & Snyder, F. J. (2009). Longitudinal patterns of binge drinking among first year college students with a history of tobacco use. *Drug and Alcohol Dependence*, 103, 1–8.
- Brown, S. A., & Tapert, S. F. (2004). Adolescence and the trajectory of alcohol use: basic to clinical studies. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1021, 234–244.
- Bucholz, K. K., Cadoret, R., Cloninger, C. R., Dinwiddie, S. H., Hesselbrock, V. M., Nurnberger, J. I., Jr., et al. (1994). A new, semi-structured psychiatric interview for use in genetic linkage studies: a report on the reliability of the SSAGA. *Journal of Studies on Alcohol*, 55, 149–158.
- Caamaño-Isorna, F., Corral, M., Parada, M., & Cadaveira, F. (2008). Factors associated with risky consumption and heavy episodic drinking among spanish university students. *Journal of Studies on Alcohol*, 69, 308–312.
- Cadaveira, F., Grau, C., Roso, M., & Sanchez-Turet, M. (1991). Multimodality exploration of event-related potentials in chronic alcoholics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 15, 607–611.
- Cadaveira, F., Roso, M., Grau, C., & Sanchez-Turet, M. (1992). Effects of age on event-related potentials in chronic alcoholics: a multimodal study. *Neuropsychobiology*, 25, 166–171.
- Caldwell, L. C., Schweinsburg, A. D., Nagel, B. J., Barlett, V. C., Brown, S. A., & Tapert, S. F. (2005). Gender and adolescent alcohol use disorders on BOLD (blood oxygen level dependent) response to spatial working memory. *Alcohol*, 40, 194–200.
- Campanella, S., Petit, G., Muraire, P., Kornreich, C., Verbanck, P., & Noel, X. (2009). Chronic alcoholism: insights from neurophysiology. *Clinical Neurophysiology*, 39, 191–207.
- Clark, D. B., Bukstein, O., & Cornelius, J. (2002). Alcohol use disorders in adolescents: epidemiology, diagnosis, psychosocial interventions, and pharmacological treatment. *Pediatric Drugs*, 4, 493–502.
- Cohen, H. L., Porjesz, B., Begleiter, H., & Wang, W. (1997). Neurophysiological correlates of response production and inhibition in alcoholics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 21, 1398–1406.
- Courtney, K. E., & Polich, J. (2009). Binge drinking in young adults: Data, definitions, and determinants. *Psychological Bulletin*, 135, 142–156.
- Crego, A., Rodríguez Holguín, S., Parada, M., Mota, N., Corral, M., & Cadaveira, F. (2009). Binge drinking affects attentional and visual working memory processing in young university students. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 33, 1870–1879.
- Crego, A., Rodríguez-Holguín, S., Parada, M., Mota, N., Corral, M., & Cadaveira, F. (2010). Reduced anterior prefrontal cortex activation in young binge drinkers during a visual working memory task. *Drug and Alcohol Dependence*, 109, 45–56.
- Crews, F. T., Braun, C. J., Hoplight, B., Switzer, R. C., 3rd, & Knapp, D. J. (2000). Binge ethanol consumption causes differential brain damage in young adolescent rats compared with adult rats. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 24, 1712–1723.
- Cristini, P., Fournier, C., Timsit-Berthier, M., Bailly, M., & Tijus, C. (2003). ERPs (N200, P300 and CNV) in alcoholics: relapse risk assessment. *Clinical Neurophysiology*, 33, 103–119.
- Daurignac, E., Le Houezec, J., Perez-Diaz, F., Lagrue, G., & Jouvent, R. (1998). Attentional withdrawal and smoking cessation: a longitudinal ERP study. *International Journal of Psychophysiology*, 30, 201–202.
- De Bellis, M. D., Narasimhan, A., Thatcher, D. L., Keshavan, M. S., Soloff, P., Clark, D. B., et al. (2005). Prefrontal cortex, thalamus, and cerebellar volumes in adolescents and young adults with adolescent-onset alcohol use disorders and comorbid mental disorders. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 29, 1590–1600.
- De Luca, C. R., & Leventer, R. J. (2008). Developmental trajectories of executive functions across the lifespan. In V. Anderson, R. Jacobs, & P. J. Anderson (Eds.), *Executive functions and the frontal lobes: A lifespan perspective* (pp. 23–56). New York: Psychology Press.
- Derogatis, L. R. (1994). *SCL-90-R: Administration, scoring and procedural manual*. Minneapolis, MN: National Computer Systems, Inc.
- Duka, T., Gentry, J., Malcolm, R., Ripley, T. L., Borlikova, G., Stephens, D. N., et al. (2004). Consequences of multiple withdrawals from alcohol. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 28, 233–246.
- Ehlers, C. L., Phillips, E., Finnerman, G., Gilder, D., Lau, P., & Criado, J. (2007). P3 components and adolescent binge drinking in Southwest California Indians. *Neurotoxicology and Teratology*, 29, 153–163.
- Folstein, J. R., & Van Petten, C. (2008). Influence of cognitive control and mismatch on the N2 component of the ERP: a review. *Psychophysiology*, 45, 152–170.
- García-Moreno, L. M., Exposito, J., Sanhueza, C., & Angulo, M. T. (2008). Prefrontal activity and weekend alcoholism in the young. *Adicciones*, 20, 271–279.
- Gill, J. S. (2002). Reported levels of alcohol consumption and binge drinking within the UK undergraduate student population over the last 25 years. *Alcohol Alcohol*, 37, 109–120.
- Goudriaan, A. E., Grekin, E. R., & Sher, K. J. (2007). Decision making and binge drinking: a longitudinal study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 31, 928–938.
- Grant, B. F., & Dawson, D. A. (1997). Age at onset of alcohol use and its association with DSM-IV alcohol abuse and dependence: results from the national longitudinal alcohol epidemiologic survey. *Journal of Substance Abuse*, 9, 103–110.
- Gruber, E., DiClemente, R. J., Anderson, M. M., & Lodico, M. (1996). Early drinking onset and its association with alcohol use and problem behavior in late adolescence. *Preventive Medicine*, 25, 293–300.
- Guerri, C., & Pascual, M. (2010). Mechanisms involved in the neurotoxic, cognitive, and neurobehavioral effects of alcohol consumption during adolescence. *Alcohol*, 44, 15–26.
- Hesselbrock, V., Begleiter, H., Porjesz, B., O'Connor, S., & Bauer, L. (2001). P300 event-related potential amplitude as an endophenotype of alcoholism—evidence from the collaborative study on the genetics of alcoholism. *Journal of Biomedical Science*, 8, 77–82.
- Hommer, D., Momenan, R., Kaiser, E., & Rawlings, R. (2001). Evidence for a gender-related effect of alcoholism on brain volumes. *American Journal of Psychiatry*, 158, 198–204.
- International Center for Alcohol Policies (ICAP). (2003). *ICAP blue book: practical guide for alcohol policy and prevention approaches*. Washington, DC: ICAP. Archived by WebCite® at: <http://www.icap.org/PolicyTools/ICAPBlueBook/BlueBookModules/20StandardDrinks/tabid/161/Default.aspx>. <http://www.webcitation.org/5mX8gdi1S> Retrieved 01.04.10.
- Jaatinen, P., Riikonen, J., Riijhoja, P., Kajander, O., & Hervonen, A. (2003). Interaction of aging and intermittent ethanol exposure on brain cytochrome c oxidase activity levels. *Alcohol*, 29, 91–100.

ARTICLE IN PRESS

A. Crego et al. / Alcohol xxx (2012) 1–11

11

- Johnson, R., Jr. (1993). On the neural generators of the P300 component of the event related potential. *Psychophysiology*, 30, 90–97.
- Johnson, C. A., Xiao, L., Palmer, P., Sun, P., Wang, Q., Wei, Y., et al. (2008). Affective decision-making deficits, linked to a dysfunctional ventromedial prefrontal cortex, revealed in 10th grade Chinese adolescent binge drinkers. *Neuropsychologia*, 46, 714–726.
- Johnston, L. D., O'Malley, P. M., Bachman, J. G., & Schulenberg, J. E. (2009). *The monitoring the future national survey results on adolescent drug use: Overview of key findings, 2008*. Bethesda: National Institute on Drug Abuse.
- Jung, T. P., Makeig, S., Humphries, C., Lee, T. W., McKeown, M. J., Iragui, V., et al. (2000). Removing electroencephalographic artifacts by blind source separation. *Psychophysiology*, 37, 163–178.
- Lange, J. E., Clapp, J. D., Turrisi, R., Reavy, R., Jaccard, J., Johnson, M. B., et al. (2002). College binge drinking: what is it? Who does it? *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 26, 723–730.
- Mann, K., Ackermann, K., Croissant, B., Mundt, G., Nakovics, H., & Diehl, A. (2005). Neuroimaging of gender differences in alcohol dependence: are women more vulnerable? *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 29, 896–901.
- Maurage, P., Pesenti, M., Philippot, P., Joassin, F., & Campanella, S. (2009). Latent deleterious effects of binge drinking over a short period of time revealed only by electrophysiological measures. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 34, 111–118.
- Maurage, P., Philippot, P., Joassin, F., Pauwels, L., Pham, T., Prieto, E. A., et al. (2008). The auditory-visual integration of anger is impaired in alcoholism: an event-related potentials study. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 33, 111–122.
- Medina, K. L., McQueeny, T., Nagel, B. J., Hanson, K. L., Schweinsburg, A. D., & Tapert, S. F. (2008). Prefrontal cortex volumes in adolescents with alcohol use disorders: unique gender effects. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 32, 386–394.
- Monti, P. M., Miranda, R., Jr., Nixon, K., Sher, K. J., Swartzwelder, H. S., Tapert, S. F., et al. (2005). Adolescence: booze, brains, and behavior. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 29, 207–220.
- Nagel, B. J., Schweinsburg, A. D., Phan, V., & Tapert, S. F. (2005). Reduced hippocampal volume among adolescents with alcohol use disorders without psychiatric comorbidity. *Psychiatry Research*, 139, 181–190.
- Olbrich, H. M., Maes, H., Gann, H., Hagenbuch, F., & Feige, B. (2000). Auditory and visual event-related potentials in alcoholics: abnormalities of components and brain electrical field. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 250, 215–220.
- Parada, M., Corral, M., Caamano-Isorna, F., Mota, N., Crego, A., Rodríguez Holguín, S., et al. (2011). Definition of adolescent binge drinking. *Adicciones*, 23, 53–63.
- Parada, M., Corral, M., Caamano-Isorna, F., Mota, N., Crego, A., Holguín, S. R., et al. (2011). Binge drinking and declarative memory in university students. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 35, 1475–1484.
- Perlman, G., Johnson, W., & Iacono, W. G. (2009). The heritability of P300 amplitude in 18-year-olds is robust to adolescent alcohol use. *Psychophysiology*, 46, 962–969.
- Pfefferbaum, A., Ford, J. M., White, P. M., & Mathalon, D. (1991). Event-related potentials in alcoholic men: P3 amplitude reflects family history but not alcohol consumption. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 15, 839–850.
- Polich, J. (2007). Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clinical Neurophysiology*, 118, 2128–2148.
- Polich, J., & Criado, J. R. (2006). Neuropsychology and neuropharmacology of P3a and P3b. *International Journal of Psychophysiology*, 60, 172–185.
- Polich, J., & Ochoa, C. J. (2004). Alcoholism risk, tobacco smoking, and P300 event-related potential. *Clinical Neurophysiology*, 115, 1374–1383.
- Polich, J., Pollock, V. E., & Bloom, F. E. (1994). Meta-analysis of P300 amplitude from males at risk for alcoholism. *Psychological Bulletin*, 115, 55–73.
- Porjesz, B., Begleiter, H., Reich, T., Van Eerdewegh, P., Edenberg, H. J., Foroud, T., et al. (1998). Amplitude of visual P3 event-related potential as a phenotypic marker for a predisposition to alcoholism: preliminary results from the COGA Project. Collaborative study on the genetics of alcoholism. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 22, 1317–1323.
- Porjesz, B., Rangaswamy, M., Kamarajan, C., Jones, K. A., Padmanabhapillai, A., & Begleiter, H. (2005). The utility of neurophysiological markers in the study of alcoholism. *Clinical Neurophysiology*, 116, 993–1018.
- Reinet, D. F., & Allen, J. P. (2007). The alcohol use disorders identification test: an update of research findings. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 31, 85–199.
- Roberto, M., Nelson, T. E., Ur, C. L., & Gruol, D. L. (2002). Long-term potentiation in the rat hippocampus is reversibly depressed by chronic intermittent ethanol exposure. *Journal of Neurophysiology*, 87, 2385–2397.
- Rodríguez Holguín, S., Corral, M., & Cadaveira, F. (1999). Event-related potentials elicited by a visual continuous performance task in children of alcoholics. *Alcohol*, 19, 23–30.
- Schuckit, M. A., & Russell, J. W. (1983). Clinical importance of age at first drink in a group of young men. *American Journal of Psychiatry*, 140, 1221–1223.
- Schweinsburg, A. D., McQueeny, T., Nagel, B. J., Eyler, L. T., & Tapert, S. F. (2010). A preliminary study of functional magnetic resonance imaging response during verbal encoding among adolescent binge drinkers. *Alcohol*, 44, 111–117.
- Serdula, M. K., Brewer, R. D., Gillespie, C., Denny, C. H., & Mokdad, A. (2004). Trends in alcohol use and binge drinking, 1985–1999: results of a multi-state survey. *American Journal of Preventive Medicine*, 26, 294–298.
- Stephens, D. N., & Duka, T. (2008). Review. Cognitive and emotional consequences of binge drinking: role of amygdala and prefrontal cortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B Biological Sciences*, 363, 3169–3179.
- Tapert, S. F., Schweinsburg, A. D., Barlett, V. C., Brown, S. A., Frank, L. R., Brown, G. G., et al. (2004). Blood oxygen level dependent response and spatial working memory in adolescents with alcohol use disorders. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 28, 1577–1586.
- Tokunaga, S., Silvers, J. M., & Matthews, D. B. (2006). Chronic intermittent ethanol exposure during adolescence blocks ethanol-induced inhibition of spontaneously active hippocampal pyramidal neurons. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 30, 1–6.
- Townshend, J. M., & Duka, T. (2002). Patterns of alcohol drinking in a population of young social drinkers: a comparison of questionnaire and diary measures. *Alcohol Alcohol*, 37, 187–192.
- Townshend, J. M., & Duka, T. (2005). Binge drinking, cognitive performance and mood in a population of young social drinkers. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 29, 317–325.
- Varela, J., Braña, T., Real, E., & Rial, A. (2005). *Validación empírica do AUDIT (Cuestionario de Identificación dos trastornos debidos ó consumo de alcohol) na poboación xeral galega (Validation of AUDIT for Galician population)*. Santiago de Compostela: Consellería de Sanidade, Xunta de Galicia.
- Wechsler, H., Davenport, A., Dowdall, G., Moeykens, B., & Castillo, S. (1994). Health and behavioral consequences of binge drinking in college. A national survey of students at 140 campuses. *Journal of American Medical Association*, 272, 1672–1677.
- Wechsler, H., Lee, J. E., Kuo, M., Seibring, M., Nelson, T. F., & Lee, H. (2002). Trends in college binge drinking during a period of increased prevention efforts. Findings from 4 Harvard School of Public Health College Alcohol Study surveys: 1993–2001. *Journal of American College Health*, 50, 203–217.
- White, A. M., Ghia, A. J., Levin, E. D., & Swartzwelder, H. S. (2000). Binge pattern ethanol exposure in adolescent and adult rats: differential impact on subsequent responsiveness to ethanol. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 24, 1251–1256.
- Williams, J. R. (2008). The declaration of Helsinki and public health. *Bulletin of the World Health Organisation*, 86, 650–651.
- Young, A. M., Morales, M., McCabe, S. E., Boyd, C. J., & Darcy, H. (2005). Drinking like a guy: frequent binge drinking among undergraduate women. *Substance Use & Misuse*, 40, 241–267.

V. DISCUSIÓN GENERAL

Esta discusión esta condicionada por varios factores. Por una parte son muy escasos los estudios que evalúan a personas BD mediante la técnica de PEs; por otra, en la mayor parte de los estudios efectuados con participantes humanos están presentes importantes factores de confusión que pueden afectar a los resultados (comorbilidad psiquiátrica, policonsumo, vulnerabilidad genética,...). Un tercer aspecto es que la mayor parte de la investigación se ha realizado con modelos animales, con las dificultades que ello conlleva a la hora de debatir con los resultados obtenidos en estudios con humanos.

Como se ha indicado en el segundo capítulo, los objetivos de este trabajo fueron determinar si el patrón de consumo BD se asocia a anomalías o alteraciones en la actividad eléctrica cerebral, a través de los componentes de los PEs durante la realización de tareas cognitivas que impliquen procesos atencionales y de memoria de trabajo, valorar el potencial efecto modulador del sexo sobre las anomalías en los PEs observadas en el grupo BD y completar la primera evaluación de un seguimiento a largo plazo que permita identificar posibles consecuencias neurofuncionales del consumo intensivo de alcohol.

Esta discusión general no pretende ser una repetición de las discusiones particulares que con detalle se realizan en cada uno de los artículos publicados. Pretende establecer un debate mas global, vertebrado por objetivos y componentes, con comentarios no solo sobre los resultados que en otras investigaciones similares se encuentran sino también transversales a las pruebas empleadas en esta tesis.

En primer lugar cabe reseñar que los resultados de las dos pruebas indicaron que los participantes con consumo intensivo de alcohol presentaron un rendimiento conductual similar al del grupo de control, dado que no se apreciaron diferencias significativas en las variables de ejecución (TR y porcentaje de respuestas correctas). Sin embargo, sí se

observaron diferencias significativas desde el punto de vista electrofisiológico entre el grupo BD y el grupo control.

Esta discrepancia entre resultados conductuales y electrofisiológicos no es sorprendente, puesto que es bien conocido que los PEs permiten estudiar la respuesta eléctrica cerebral asociada a determinados procesos cognitivos con alta resolución temporal y detectar anomalías o alteraciones a nivel electrofisiológico que no tienen reflejo a nivel de ejecución conductual (Rugg and Coles, 1995). Además, las tareas empleadas, aunque adecuadas para el registro de los PEs relacionados con procesos atencionales y de memoria de trabajo, probablemente no tengan la sensibilidad necesaria para detectar diferencias conductuales en población sana.

En este sentido, la evaluación neuropsicológica del nuestro estudio, tal como ocurre en otros estudios, sí ha mostrado que jóvenes y adolescentes con un patrón de consumo BD presentan déficits conductuales en la realización de tareas apropiadas para evaluar dichos procesos cognitivos (García-Moreno *et al.*, 2008; 2009; Hartley *et al.*, 2004; Parada *et al.*, 2011b, 2012; Scaife y Duka, 2009; Sanhueza *et al.*, 2011; Squeglia *et al.*, 2011; en prensa; Towshend y Duka, 2005; Weissenborn y Duka, 2003).

Indicado esto, pasamos a presentar y discutir los resultados electrofisiológicos de las dos tareas en relación con los objetivos formulados.

Objetivo 1. Determinar si el patrón de consumo BD se asocia a anomalías o alteraciones en la actividad eléctrica cerebral, a través de los componentes de los PEs durante la realización de tareas cognitivas que impliquen procesos atencionales y de memoria de trabajo.

Los resultados de las dos pruebas constataron que los jóvenes universitarios con un patrón BD presentan anomalías en componentes de los PEs visuales relacionados con el procesamiento atencional y de memoria de trabajo.

En la prueba de ejecución continua se observó que los jóvenes BD, en comparación con los controles, presentaron mayor amplitud del componente N2 en regiones centrales y parietales en la condición *matching*, ausencia de diferencias en P3b entre la condición *matching* y *no matching* y menor amplitud del componente LPC en la condición *matching*. Por su parte, en la prueba de discriminación visual bajo el paradigma oddball se observó que los jóvenes BD presentaron mayor amplitud del componente P3b

en la condición *target* en las tres regiones analizadas (frontal, central y parietal) en comparación con los controles.

N2 es una onda compleja en la que se pueden diferenciar distintos componentes con funcionalidad y distribución topográfica específica. Así, en la modalidad visual parecen existir al menos tres componentes: uno frontocentral relacionado con la detección de la novedad y la desviación respecto de una plantilla perceptiva cuando los estímulos son atendidos, un segundo componente también frontocentral relacionado con el control cognitivo, que se ha asociado con la monitorización de conflicto y la inhibición motora que suelen aparecer ante estímulos que no requieren respuesta, y un componente posterior relacionado con distintos aspectos de la atención visual y el grado de atención requerido para la categorización estimular (para una revisión véase, Folstein y Van Petten, 2009).

El hecho de que la tarea de ejecución continua demandase una atención elevada a los estímulos presentados para poder caracterizarlos de forma precisa y discernir si eran exactamente iguales al anterior o no, y que las diferencias sólo se observen en regiones centrales y parietales, parece indicar que estas diferencias entre grupos se deben al componente de N2 relacionado con la atención visual y la categorización estimular. Que las diferencias se observen únicamente en la condición *matching* sustenta también esta relación: cuando los estímulos son iguales su categorización requiere un análisis exhaustivo, con un alto grado de atención, mayor que cuando son distintos y la detección de cualquier característica diferenciadora es suficiente para descartarlo.

Por lo tanto, la mayor amplitud de N2 ante estímulos *matching* en regiones centrales y parietales observada en el grupo BD parece indicar que estos sujetos requieren el reclutamiento de más recursos atencionales que los jóvenes No BD para conseguir el mismo nivel de ejecución conductual. Esto es congruente con los resultados de estudios neuropsicológicos que han evidenciado que los jóvenes y adolescentes con un patrón BD presentan dificultades en el procesamiento atencional (Hartley *et al.*, 2004; Scaife y Duka, 2009; Squeglia *et al.*, 2011; en prensa; Towshend y Duka, 2005).

Aunque en la prueba de ejecución continua se observó que los jóvenes BD presentaban mayor amplitud del componente N2, en la prueba de discriminación visual no se observaron diferencias entre grupos en este componente. Esta discrepancia se debe probablemente a que la tarea empleada en la prueba de discriminación visual fue muy sencilla, con sólo dos estímulos fácilmente discriminables (un círculo blanco o una estrella blanca), y los recursos atencionales requeridos para su categorización fueron muy

inferiores a los exigidos por la tarea de ejecución continua. Como se ha indicado anteriormente, N2 está formada por varios componentes, que seguramente están implicados de forma diferente en ambas pruebas. Así, en la N2 de la prueba de discriminación visual tiene probablemente más peso el componente frontocentral asociado a la novedad/desviación que el componente posterior con el que hemos relacionado los efectos encontrados en la prueba de ejecución continua.

Siendo casi inexistentes los estudios mediante PEs en muestras similares a la nuestra, cabe tomar los estudios con población alcohólica como referencia indirecta para discutir los resultados. En este sentido, aunque Olbrich y cols. encontraron incrementos de la amplitud de N2 en alcohólicos crónicos tanto en la modalidad auditiva como en la visual (Olbrich *et al.*, 2000; 2002), otros estudios no hallaron esas diferencias o encontraron el efecto contrario, menor amplitud (Cristini *et al.*, 2003; Pandey *et al.*, en prensa). Por lo tanto, los estudios con alcohólicos crónicos que han estudiado concretamente el componente N2 son escasos y presentan resultados controvertidos y poco concluyentes que no permiten tomar referencias inequívocas para nuestros resultados.

En cuanto al BD, sólo uno de los dos estudios existentes hasta la fecha con PEs ha analizado la onda N2 y ha informado de incrementos en su latencia en jóvenes BD, aunque no se observaron diferencias de amplitud (Maurage *et al.*, 2009). Sin embargo, este estudio presenta diferencias metodológicas con el nuestro que hacen difícil la comparación de los resultados. En primer lugar, el estudio de Maurage y cols. empleó una tarea de discriminación emocional auditiva mientras que en nuestro estudio las tareas empleadas no tuvieron un componente emocional y fueron en la modalidad visual. En segundo lugar, en el estudio de Maurage y cols. la onda N2 fue localizada y analizada solamente en electrodos temporales, algo poco estándar y difícilmente comparable con nuestros resultados, tanto de la prueba de ejecución continua como de la de discriminación visual. De hecho, las latencias presentadas son mucho más tempranas que las nuestras y si se observan las figuras presentadas en los artículos resulta evidente que no se trata de la misma N2.

En cuanto al componente P3b, las diferencias en el nivel de exigencia cognitiva de las dos pruebas empleadas explican también que los resultados difieran entre ambas. La onda de la familia P3 obtenida en la prueba de ejecución continua, de alta demanda atencional y de memoria de trabajo, fue mayor ante los estímulos *matching* que ante los *no matching* en los jóvenes controles, diferencias que no se apreciaron en los jóvenes del

grupo BD. Por su parte, en la prueba de discriminación visual, donde se obtuvo la clásica P3b de paradigmas *oddball* ante los estímulos infrecuentes, el patrón electrofisiológico de los jóvenes del grupo BD fue diferente. En este caso, presentaron mayor amplitud de P3b que los controles en la condición *target* en las tres regiones analizadas (frontal, central y parietal).

En cuanto a la prueba de ejecución continua, la evaluación de los estímulos *no matching* en el grupo BD parece requerir un mayor esfuerzo cognitivo, similar al requerido por los estímulos *matching*, de lo que se concluye la ausencia de discriminación electrofisiológica entre aquellos estímulos que son iguales a los almacenados en la memoria de trabajo y exigen una respuesta y aquellos que no. Parece pues, que el patrón BD implica una alteración en el procesamiento de la información a nivel electrofisiológico, ya que los sujetos son menos eficientes distribuyendo los recursos de memoria de trabajo entre estímulos relevantes y no relevantes para la tarea.

En cuanto a la prueba de discriminación visual, sus resultados pueden parecer inesperados habida cuenta de que los estudios con alcohólicos crónicos adultos han informado generalmente de una reducción de la amplitud de P3b (para una revisión véase Campanella *et al.*, 2009; Polich y Criado, 2006; Porjesz *et al.*, 2005). Sin embargo, un análisis más exhaustivo de la cuestión puede darle sentido a esta aparente incongruencia.

En primer lugar cabe destacar que, en la actualidad, la menor amplitud de P3b constatada en alcohólicos crónicos adultos se considera no tanto una consecuencia del consumo de alcohol como un marcador fenotípico de riesgo al alcoholismo. Esta concepción se debe no sólo al hecho de que la amplitud de P3b sea una de las pocas alteraciones electrofisiológicas que no se recuperan tras largos periodos de abstinencia, sino también, y fundamentalmente, a que esta anomalía se ha observado en hijos de alcohólicos sin historia previa de consumo de alcohol (para una revisión véase Polich, 2004; Porjesz *et al.*, 2005).

En el único estudio que hasta el momento ha encontrado un decremento de la amplitud de P3b en jóvenes BD, la muestra incluída presentaba un alto número de casos con historia familiar de alcoholismo, variable que covarió significativamente y fue responsable en gran medida de ese resultado (Ehlers *et al.*, 2007). En nuestro estudio se controló la presencia de personas con historia familiar de alcoholismo o de otras patologías psiquiátricas en primer grado de consanguinidad, por lo que parece factible suponer que la

presencia de un efecto sobre la amplitud de P3b asociado a estos factores fue también suprimida.

En segundo lugar, el hallazgo de mayor amplitud de P3b en el grupo BD podría cobrar sentido a la luz de las particulares características del cerebro adolescente y del patrón de consumo BD.

Es bien conocido que el circuito frontoparietal, conformado por estrechas conexiones entre áreas frontales y áreas parietales de asociación y fundamental en procesos atencionales y de memoria de trabajo (Chafee y Goldman-Rakic, 2000), tiene una maduración tardía y todavía está desarrollándose durante la adultez temprana (Bava *et al.*, 2010; Giorgio *et al.*, 2008). Esto podría dar lugar a que el consumo intensivo de alcohol a estas edades tenga consecuencias específicas (Bava, Jacobus, Mahmood, Yang y Tapert, 2010). De hecho, recientes estudios que han empleado la técnica de ITD han mostrado que ciertos tractos de sustancia blanca, entre ellos el fascículo longitudinal superior, conocido por sustentar parte de la comunicación frontoparietal, se encuentran sensiblemente afectados (con menor anisotropía fraccional) en adolescentes y jóvenes de entre 16 y 19 años con un patrón BD (Jacobus *et al.*, 2009; McQueeney *et al.*, 2009).

Por su parte, el componente P3b de los PEs ha sido estrechamente ligado a la circuitería fronto-parieto-temporal (Polich, 2003; Soltani y Knight, 2000) y, como hemos descrito en la introducción, también ha sido asociado a procesos atencionales y de memoria de trabajo (para una revisión véase Kok, 2001; Picton, 1992; Polich, 2007; Polich y Criado, 2006).

Interpretamos, pues, que los resultados aquí encontrados -mayor amplitud de P3b frontal, central y parietal en el grupo BD- podrían indicar algún tipo de efecto compensatorio de una potencial afectación por el alcohol de esa circuitería frontoparietal en desarrollo; tal vez un reclutamiento de áreas más extensas o mayor actividad de las redes implicadas en el proceso de atención/discriminación.

En apoyo de esta interpretación, y a pesar de las diferencias metodológicas con nuestro trabajo, cabe citar los escasos estudios de IRMf llevados a cabo con jóvenes y adolescentes con un patrón BD, en los cuales, a pesar de no observarse diferencias en la ejecución de una tarea de memoria de trabajo visual, se encontró mayor actividad en distintas regiones cerebrales en dichos sujetos. Schweinsburg *et al.* (2010) encontraron que los adolescentes con un patrón BD mostraban mayor activación en el córtex prefrontal derecho y el córtex parietal posterior bilateral que los No BD en una tarea de aprendizaje

verbal de pares asociados, lo que atribuyeron a mecanismos compensatorios. En la misma línea, Squeglia *et al.*, (2011) también encontraron incremento de la actividad frontal, cingulada y temporal, aunque tan sólo en hombres (las mujeres presentaron el efecto inverso, menor activación), durante la realización de una tarea de memoria de trabajo visual.

Otra interpretación posible de los resultados lleva a atribuir el incremento de la amplitud de P3b en el grupo de jóvenes BD a un desequilibrio en la actividad neural en forma de hiperexcitabilidad sostenida en los generadores de P3b.

Como se ha descrito en la introducción, tras periodos prolongados de exposición al alcohol se activa un complejo conjunto de mecanismos neuroquímicos para contrarrestar los efectos depresores de la persistente presencia de alcohol en el cerebro. Estos mecanismos promueven la actividad de los sistemas de neurotransmisores excitatorios y suprimen la actividad de los sistemas de neurotransmisores inhibitorios, en un intento de devolver la función del cerebro a un estado "normal". Sin embargo, cuando la persona deja de beber, estos cambios adaptativos desembocan en un desequilibrio en la neurotransmisión inhibitoria y excitatoria, que provoca una hiperexcitabilidad del SNC ("efecto kindling") que se manifiesta como síntomas de abstinencia (para una revisión ver Becker, 1998). Ahora bien, el patrón BD se caracteriza por el consumo cíclico de grandes cantidades de alcohol en cortos periodos de tiempo seguidos por periodos de abstinencia. Estos continuos y repetidos episodios de intoxicaciones de alcohol y abstinencia, por lo tanto, podrían provocar un desequilibrio en la actividad neuronal que se iría acumulando con cada episodio de BD hasta culminar en un estado de persistente aumento de la actividad neuronal.

En este sentido, varios estudios con animales han evidenciado un incremento en la hiperexcitabilidad neuronal, alteraciones en el EEG espontáneo y exacerbación de los síntomas de abstinencia tras continuas retiradas de alcohol (Becker y Hale, 1993; Becker y Littleton 1996). Este efecto se ha observado también en humanos con un consumo crónico y varios periodos de abstinencia, lo que, en cierto sentido, se puede asemejar a lo que ocurre en patrón de consumo BD (Brown *et al.*, 1988; Lechtenberg y Worner, 1991; Moak y Anton, 1996). Así, distintos estudios con población alcohólica han mostrado que a mayor número de desintoxicaciones (por lo tanto, más síndromes de abstinencia) mayor hiperexcitabilidad en áreas cerebrales como amígdala, hipocampo, cuerpo estriado ventral,

sustancia gris periacueductal y áreas corticales frontales (para una revisión véase Duka *et al.*, 2004; Stephens y Duka, 2008).

Por lo tanto, si tenemos en cuenta que la amplitud de P3b representa la suma de la actividad de diferentes fuentes o generadores neurales (Johnson, 1993), la mayor amplitud observada en el grupo BD podría ser un reflejo de una hiperexcitabilidad sostenida en sus generadores causada por la presencia del patrón de BD durante un largo tiempo.

En cualquiera de los casos, sea el incremento de la amplitud de P3b debido a un fenómeno de actividad compensatoria o a una hiperexcitabilidad neural sostenida, este efecto podría ser la antesala del desarrollo de un trastorno por uso de alcohol y la aparición de déficits cognitivos si los sujetos continúan bebiendo alcohol de forma intensiva o abusiva. Con la culminación del estudio de seguimiento podremos valorar si este incremento puede ser considerado un marcador preclínico de vulnerabilidad al alcoholismo en sujetos sin antecedentes familiares de alcoholismo.

En apoyo de esta posibilidad se encuentran dos recientes estudios de Bartholow y colaboradores, que, hasta donde sabemos, son los únicos que han encontrado un incremento de la amplitud de P3b en jóvenes consumidores de alcohol sin trastorno por uso de alcohol o dependencia alcohólica. Estos autores emplearon una tarea *oddball* visual y, tras controlar la influencia de la presencia de trastorno por uso de alcohol y la historia familiar de alcoholismo, observaron que jóvenes universitarios con una baja sensibilidad al alcohol (que informaron de un consumo de alcohol similar al de los jóvenes del grupo BD de nuestro estudio) presentaban mayor amplitud de P3b en la condición *target* ante estímulos relacionados con el alcohol, aunque no ante otro tipo de estímulos, en comparación con jóvenes con una alta sensibilidad al alcohol (que presentaban un bajo consumo) (Bartholow, Henry y Lust, 2007; Bartholow, Lust y Tragemer, 2010). Los autores sugirieron que el incremento de la amplitud de P3b ante los estímulos relacionados con el alcohol podría ser un nuevo endofenotipo de riesgo a padecer un trastorno por uso de alcohol.

Por último, señalar que en el otro estudio de BD con PEs existente hasta la fecha además del de Ehlers y cols., Maurage *et al.* (2009) observaron que jóvenes universitarios BD (tras 9 meses desde el inicio de este patrón de consumo) presentaban mayor latencia de P3b que los No BD, pero no encontraron diferencias de amplitud en dicho componente. La baja calidad de los trazados presentados y las diferencias metodológicas entre este estudio y el nuestro, igual que en el caso de N2, no permiten la comparación directa de los

resultados. En todo caso, es posible que los jóvenes universitarios evaluados en el estudio de Maurage y colaboradores no llevaran un tiempo suficiente practicando el BD (sólo llevaban 9 meses con este patrón de consumo de alcohol en el momento de la segunda evaluación) como para que desarrollaran una afectación en el circuito frontoparietal y sus consiguientes mecanismos compensatorios, o una hiperexcitabilidad sostenida en los generadores neurales de P3b.

Los resultados de la prueba de ejecución continua también pusieron de manifiesto que los jóvenes BD presentaron menor amplitud del componente LPC en la condición *matching* en regiones frontales y centrales, asociada con una hipoactivación del córtex prefrontal anterior derecho.

A pesar de que LPC es un componente de los PEs poco estudiado y que no hay trabajos que lo hayan evaluado en población alcohólica o con consumo de alcohol, este componente fue incluido en el análisis debido principalmente a dos razones: en primer lugar, explicaba el 59% de la varianza total del trazado en el análisis de componentes principales y, en segundo lugar, aunque no se conocen claramente los procesos cognitivos asociados a este componente, se ha relacionado con las funciones ejecutivas y el funcionamiento del córtex prefrontal (Düzel *et al.*, 2001; Kirino, Belger, Goldman-Rakic y McCarthy, 2000). De hecho, para que aparezca LPC parece necesario el uso de tareas con alta carga de procesamiento en que los sujetos no tengan simplemente que detectar un estímulo dado (como ocurre en el paradigma *oddball*), sino que, por ejemplo, deban emplear la memoria de trabajo (Düzel *et al.*, 2001; García-Larrea y Cezanne-Bert, 1998; Schendan y Maher, 2009), tal y como ocurre en la prueba de ejecución continua empleada en nuestra investigación. Todo ello indicó que se trataba de un componente adecuado para evaluar la memoria de trabajo y el funcionamiento del córtex prefrontal, por lo que fue analizado junto a N2 y P3b en esta prueba (no así en la prueba de discriminación visual, donde, ante una tarea más sencilla, no apareció).

Los resultados mostraron que los jóvenes BD presentaron menor amplitud del componente LPC en la condición *matching* en regiones frontales y centrales, lo que reflejaría la presencia de anomalías en el procesamiento electrofisiológico relacionado con la memoria de trabajo, concretamente en el reconocimiento y detección de un emparejamiento con el estímulo mantenido en la memoria de trabajo.

El análisis mediante la técnica de e-LORETA corroboró la existencia de estas anomalías al mostrar que la menor amplitud de dicho componente en los jóvenes del grupo

BD estaba asociada a una hipoactivación del córtex prefrontal anterior derecho (area 10 de Brodmann). Este área cerebral se corresponde con la parte más anterior de los tres giros frontales, conocida como córtex frontopolar, y, entre otras funciones, ha sido consistentemente relacionada con la recuperación o reconocimiento en la memoria episódica y memoria de trabajo (Düzel *et al.*, 2001; Lepage, Ghaffar, Nyberg y Tulving, 2000; Leung, Gore y Goldman-Rackic, 2005; Ranganath, Johnson y D'Esposito, 2003; Tulving, Kapur, Craik, Moscovitch y Houle, 1994).

En cuanto a la lateralidad del efecto encontrado, es muy probable que se deba a las características de los estímulos. Así, estudios que han empleado el mismo tipo de tarea que nuestro estudio (tarea de ejecución continua de pares idénticos) con palabras o números informan de mayor activación del córtex prefrontal izquierdo debido a un aumento en estrategias de subvocalización para retener la información fonológica, mientras que cuando se emplean formas abstractas (como en nuestro caso) hay mayor activación del córtex prefrontal derecho y del córtex occipital bilateral debido a que estos estímulos requieren un procesamiento visual más prolongado y no requieren un procesamiento semántico o fonológico (Keilp, Herrera, Stritzke y Cornblatt, 1997).

Este resultado es especialmente significativo puesto que, a pesar de no haberse observado diferencias comportamentales en la ejecución de la tarea entre grupos, parece indicar la presencia de una disfunción latente en relación con la memoria de trabajo visual y el funcionamiento del córtex prefrontal en los jóvenes con un patrón BD.

Este hallazgo es congruente con la literatura, en la que diversos estudios, tanto neuropsicológicos (Tapert y Brown, 1999; Tapert *et al.*, 2002; 2004) como de neuroimagen (De Bellis *et al.*, 2005; Caldwell *et al.*, 2005; Medina *et al.*, 2008), han evidenciado la especial vulnerabilidad del córtex prefrontal a los efectos neurotóxicos del alcohol, especialmente en jóvenes y adolescentes en los que esta estructura aún está en desarrollo. Además, en la misma línea, recientes estudios con adolescentes y jóvenes con un patrón BD también han puesto de manifiesto la presencia de déficits en memoria de trabajo visual y alteraciones en el funcionamiento del córtex prefrontal en estos sujetos (García-Moreno *et al.*, 2008; 2009; Parada *et al.*, 2012; Scaife y Duka, 2009; Sanhueza *et al.*, 2011; Squeglia *et al.*, 2011; en prensa; Towshend y Duka, 2005; Weissenborn y Duka, 2003).

Por lo tanto, a modo de resumen, nuestros resultados corroboran la hipótesis inicial de la que partíamos en relación al primer objetivo planteado y, salvando las diferencias metodológicas, concuerdan con los hallazgos de otros estudios relacionados. Esto es, los

jóvenes con un patrón de consumo intensivo de alcohol o BD presentan anomalías en componentes de los PEs relacionados con procesos atencionales y de memoria de trabajo en comparación con los que no presentan este patrón de consumo. Y, lo que resulta más preocupante, estas anomalías se aprecian en personas sanas tras un período de consumo no muy prolongado (tres o cuatro años), lo cual nos alerta de la rapidez de los efectos neurotóxicos del alcohol en jóvenes y adolescentes sin otros factores de riesgo añadidos.

Objetivo 2. Valorar el potencial efecto modulador del sexo sobre los efectos del patrón BD observados.

La hipótesis formulada en relación con este objetivo no se ha visto confirmada. No se han observado diferencias en los componentes de los PEs analizados entre hombres y mujeres BD, por lo que no se observaron indicios de una mayor vulnerabilidad de las mujeres a los efectos neurotóxicos del alcohol.

Los escasos estudios que existen con jóvenes y adolescentes BD son poco esclarecedores y concluyentes a este respecto. Aunque algunos de los estudios que han analizado las diferencias de sexo han observado mayor afectación cognitiva en la mujeres BD (Scaife y Duka, 2009; Squeglia *et al.*, 2011; Townshend y Duka, 2005), otros no han encontrado diferencias en relación al sexo, e incluso algunos han informado de una mayor vulnerabilidad de los hombres (Hartley *et al.*, 2004).

De modo similar, aunque muchos estudios neurocognitivos llevados a cabo con población adulta alcohólica han sugerido que las mujeres alcohólicas son más vulnerables a los efectos neurotóxicos del alcohol que los hombres (lo cual sistemáticamente ha sido atribuido a diferencias hormonales y en la metabolización del alcohol), existen otras investigaciones donde esta mayor vulnerabilidad no se ha puesto de manifiesto (para una revisión véase Oscar-Berman y Marinkovic, 2007). Esta falta de unanimidad puede responder a diferencias metodológicas entre los estudios o a sesgos en la interpretación de los resultados, ya que, revisados con detalle, parecen indicar que las mujeres alcohólicas no presentan más alteraciones neurocognitivas o más graves que los hombres, sino que estas aparecen con historias más breves de consumo (Agartz, Momenan, Rawlings, Kench y Hommer, 1999; Hommer, 2003; Hommer *et al.*, 2001).

Por lo tanto, si tenemos en cuenta que los estudios con población adulta se realizan con pacientes alcohólicos que llevan consumiendo más de 10 años, el hecho de que la

historia de consumo de nuestra muestra sea relativamente corta (media de 3 ó 4 años) podría explicar nuestros resultados. Probablemente no llevan consumiendo un tiempo suficiente como para que se empiecen a observar diferencias entre hombres y mujeres.

En este sentido, cabe señalar que en los estudios neuropsicológicos en los que se ha informado de una mayor afectación cognitiva en la mujeres (Scaife y Duka, 2009; Townshend y Duka, 2005) la muestra empleada tenían una edad mayor (entre 18 y 30 años) que la de los estudios neuropsicológicos en los que no se observaron tales diferencias de sexo.

Es necesario pues llevar a cabo estudios longitudinales que nos permitan conocer en qué dirección evolucionan estas diferencias, es decir, qué ocurre en los hombres y las mujeres que siguen manteniendo un patrón de consumo BD a lo largo de los años para poder comprobar si su afectación es más o menos rápida según el sexo, o si definitivamente hay afectaciones selectivas para cada sexo que puedan hacer más vulnerables a unas que a otros. Esperamos tener respuestas cuando concluya nuestro seguimiento a cuatro años.

En suma, los resultados de este trabajo ponen de manifiesto que pueden aparecer anomalías en el funcionamiento cerebral a edades tempranas asociadas al consumo intensivo de alcohol. Concretamente, hemos constatado que los jóvenes con un patrón de consumo BD presentan anomalías en la actividad electrofisiológica cerebral durante la realización de tareas que implican funciones cognitivas como la atención y la memoria de trabajo. Hemos observado, así mismo, que el córtex prefrontal parece estar comprometido durante el procesamiento cognitivo relacionado con la memoria de trabajo visual.

Estos hallazgos nos llevan plantearnos lo siguiente: Si tras un período de 3 ó 4 años de consumo intermitente de alcohol ya empiezan a observarse diferencias electrofisiológicas durante la realización de tareas cognitivas (aunque su ejecución se mantenga dentro de la normalidad), ¿qué ocurrirá cuando lleven consumiendo 2, 4 ó 6 años más?, ¿llegarán estas anomalías al grado de alteración?, ¿se mostrarán más anomalías que en un principio no se han puesto de manifiesto?, ¿serán persistentes?, ¿suponen un indicador de incorporación progresiva a una trayectoria propia del alcoholismo adulto? Esperamos obtener alguna respuesta a estas preguntas en el estudio longitudinal que estamos llevando a cabo.

VI. LIMITACIONES Y CONSIDERACIONES FUTURAS

La relevancia de los resultados de este trabajo debe ser interpretados con cautela y en el contexto de varias limitaciones.

La principal limitación de nuestro estudio probablemente haya sido la dificultad con la que nos hemos encontrado a la hora de establecer un criterio de BD debido a la falta de unanimidad al respecto. Tras un exhaustivo análisis de los criterios empleados en las diferentes investigaciones, hemos optado por recoger los aspectos fundamentales compartidos por la mayor parte de las definiciones; esto es, que se trata de un patrón de consumo intermitente en el que hay ciclos de consumo-abstinencia, con picos de gran intensidad de consumo en un corto espacio de tiempo, que lo convierten en un patrón más perjudicial que el consumir similares cantidades de alcohol de forma regular a lo largo de la semana.

En segundo lugar, y también en relación con la selección de los participantes, nuestra muestra puede no representar a la totalidad de los jóvenes estudiantes universitarios que presentan un patrón BD. Esto se debe al método de recogida de datos en la fase de selección, que puede no haber alcanzado a los BD más intensivos, los cuales probablemente son menos proclives a asistir a las clases o a colaborar en una investigación, sugiriendo un sesgo de selección. En todo caso, cabe indicar que este sesgo favorecería la hipótesis nula.

En tercer lugar, es importante señalar que los resultados encontrados provienen del análisis de datos transversales (la primera evaluación del estudio longitudinal planteado) y no permiten establecer una relación causa-efecto, por lo que sólo podemos hablar de anomalías electrofisiológicas asociadas al patrón BD en jóvenes. Los resultados del seguimiento ayudarán a caracterizar trayectorias y relaciones de causa-efecto para prestar

un conocimiento más preciso al respecto de las consecuencias neurocognitivas del patrón BD en jóvenes.

En cuarto lugar, debido a la ausencia de estudios de características similares en la literatura, nuestros resultados deben ser replicados para poder ser generalizados. Por ello, se ha de tener cautela a la hora de extrapolar nuestros resultados a otras modalidades sensoriales y a otras tareas que podrían demandar diferentes procesos cognitivos e influir de forma diferente en los parámetros de los componentes de los PEs analizados. Las pruebas de seguimiento y nuevos estudios ayudarán a aportar luz sobre estos resultados.

Por último, aunque los datos de los PEs evaluados en este trabajo son útiles para detectar anomalías neurofuncionales, no permiten conocer con precisión las áreas cerebrales responsables de esas anomalías. Aunque gracias al análisis de e-LORETA del componente LPC obtenido en la prueba de ejecución continua se ha hecho un acercamiento a propuestas neuroestructurales, en las pruebas de seguimiento se ha incorporado la técnica de IRM para establecer con precisión qué estructuras cerebrales podrían estar afectadas.

A pesar de estas limitaciones, y tal y como comentamos en el apartado de discusión, resulta preocupante que con un período no tan prolongado de consumo se aprecien ya diferencias electrofisiológicas entre jóvenes BD y No BD durante la realización de tareas que implican procesos atencionales y de memoria de trabajo.

Estos resultados nos hacen plantearnos al menos tres cuestiones clave para las cuales hasta el momento no tenemos una respuesta clara: ¿son estas anomalías causa o consecuencia del patrón de consumo BD?; ¿cuál será su evolución si se sigue manteniendo el patrón BD?; ¿aparecerán nuevas alteraciones? y ¿es de esperar una “recuperación” de estas anomalías con la abstinencia? En buena medida, el estudio de seguimiento que estamos llevando a cabo en la actualidad para comprobar lo que ocurre a los 2 y 4 años de la primera evaluación nos permitirá responder si no a todas, al menos a algunas de las cuestiones que surgen a raíz de los resultados del presente trabajo.

VII. CONCLUSIONES

A partir de los resultados obtenidos en este trabajo de investigación y de la discusión de los mismos, se concluye que:

- 1) Los estudiantes universitarios de primer curso que siguen un patrón BD presentan anomalías neurocognitivas constatables mediante los PEs.
- 2) Estas anomalías afectan a componentes de los PEs que se relacionan con procesos de atención y memoria de trabajo visual, en concreto:
 - Mayor uso de recursos atencionales para la categorización de estímulos en tareas con alta carga de procesamiento visual.
 - Ausencia de discriminación electrofisiológica entre estímulos en función de su emparejamiento o no con la información en memoria de trabajo visual.
 - Actividad compensatoria o bien hiperexcitabilidad neuronal en los circuitos frontoparietales responsables de la atención y discriminación de estímulos visuales simples.
 - Hipoactivación frontal en componentes tardíos asociados a memoria de trabajo visual en tareas con alta demanda de este proceso.
- 3) Con una historia de consumo relativamente breve, las anomalías electrofisiológicas asociadas al patrón de consumo de alcohol BD son iguales para ambos sexos.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aalto, M., Alho, H., Halme, J. T., y Seppa, K. (2009). AUDIT and its abbreviated versions in detecting heavy and binge drinking in a general population survey. *Drug Alcohol Depend*, 103(1-2), 25-29.
- Agartz, I., Momenan, R., Rawlings, R. R., Kench, M. J. y Hommer, D. W. (1999). Hippocampal volume in patients with alcohol dependence. *Archives of General Psychiatry*, 56, 358-363.
- Aguilera, R. (2002). *Generación botellón. ¿Qué hay detrás del botellón?* Madrid: Oberon.
- Akine, Y., Kato, M., Muramatsu, T., Umeda, S., Mimura, M., Asai, Y., ... Suhara, T. (2007). Altered brain activation by a false recognition task in young abstinent patients with alcohol dependence. *Alcoholism, Clinical Experimental Research*, 31(9), 1589-1597.
- Asociación Americana de Psiquiatría (APA) (1994). *Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales, cuarta edición (DSM-IV)*. Washington: Asociación Americana de Psiquiatría.
- Baek, J. K., Heaton, M. B. y Walker, D. W. (1994). Chronic alcohol ingestion: nerve growth factor gene expression and neurotrophic activity in rat hippocampus. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 18, 1368-1376.
- Ballenger, J. C., & Post, R. M. (1978). Kindling as a model for alcohol withdrawal syndromes. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 133, 1-14.
- Bartholow, B. D., Henry, E. A. y Lust, S.A. (2007). Effects of alcohol sensitivity on P3 event-related potential reactivity to alcohol cues. *Psychology of Addictive Behaviors*, 21, 555-563.

- Bartholow, B. D., Lust, S. A. y Tragesser, S. (2010). Specificity of P3 event-related potential reactivity to alcohol cues in individuals low in alcohol sensitivity. *Psychology of Addictive Behaviors*, 24, 220-228.
- Batty, M. y Taylor, M. J. (2002). Visual categorization during childhood: an ERP study. *Psychophysiology*, 39, 482-490.
- Bauer, L. O. y Hesselbrock, V. M. (1999). P300 decrements in teenagers with conduct problems: implications for substance abuse risk and brain development. *Biological Psychiatry*, 46, 263-272.
- Bauer, L. O. y Hesselbrock, V. M. (2003). Brain maturation and subtypes of conduct disorder: interactive effects on p300 amplitude and topography in male adolescents. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 42, 106-115.
- Bava, S., Jacobus, J., Mahmood, O., Yang, T. T. y Tapert, S. F. (2010). Neurocognitive correlates of white matter quality in adolescent substance users. *Brain and Cognition*, 72(3), 347-354.
- Bava, S., Thayer, R., Jacobus, J., Ward, M., Jernigan, T. L. y Tapert, S. F. (2010). Longitudinal characterization of white matter maturation during adolescence. *Brain Research*, 1327, 38-46.
- Becker, H. C. (1998). Kindling in alcohol withdrawal. *Alcohol Health and Research World*, 22, 25-33.
- Becker, H. C., Díaz-Granados, J. L. y Weathersby, R. T. (1997). Repeated ethanol withdrawal experience increases the severity and duration of subsequent withdrawal seizures in mice. *Alcohol*, 14, 319-326.
- Becker, H. C. y Hale, R. L. (1993). Repeated episodes of ethanol withdrawal potentiate the severity of subsequent withdrawal seizures: an animal model of alcohol withdrawal "kindling". *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 17, 94-98.
- Becker, H. C. y Littleton, J. M. (1996). The alcohol withdrawal "kindling" phenomenon: Clinical and experimental findings. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 20, 121A-124A.
- Begleiter, H. y Porjesz, B. (1999). What is inherited in the predisposition toward alcoholism? A proposed model. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 23, 1125-1135.

- Beirness, D. J., Foss, R. D. y Vogel-Sprott, M. (2004). Drinking on campus: self-reports and breath tests. *Journal of Studies on Alcohol*, 65(5), 600-604.
- Bendtsen, P., Johansson, K. y Akerlind, I. (2006). Feasibility of an email-based electronic screening and brief intervention (e-SBI) to college students in Sweden. *Addictive Behaviour*, 31(5), 777-787.
- Berggren, U., Eriksson, M., Fahlke, C. y Balldin, J. (2002). Is long-term heavy alcohol consumption toxic for brain serotonergic neurons? Relationship between years of excessive alcohol consumption and serotonergic neurotransmission. *Drug and Alcohol Dependence*, 65, 159-165.
- Berman, S. M. y Noble, E. P. (1997). The D2 dopamine receptor (DRD2) gene and family stress; interactive effects on cognitive functions in children. *Behavior Genetics*, 27, 33-43.
- Biggins, C. A., Mackay, S., Poole, N. y Fein, G. (1995). Delayed P3a in abstinent elderly male chronic alcoholics. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 19, 1032-1042.
- Bijl, S., de Bruin, E. A., Bocker, K. B., Kenemans, J. L. y Verbaten, M. N. (2005). Chronic effects of social drinking in a card-sorting task: an event related potential study. *Clinical Neurophysiology*, 116, 376-385.
- Birbaumer, N., Elbert, T., Canavan, A. y Rockstroh, B. (1990) Slow potentials of the cerebral cortex and behavior. *Physiological Reviews*, 70, 1-41.
- Blakemore, S. J. y Choudhury, S. (2006). Development of the adolescent brain: implications for executive function and social cognition. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 47(3-4), 296-312.
- Bloomfield, K., Stockwell, T., Gmel, G. y Rehn, N. (2003). International comparisons of alcohol consumption. *Alcohol Research and Health*, 27(1), 95-109.
- Borrás, F. (2004). *Análisis antropológico del tiempo de ocio de la juventud en la provincia de Alicante*. Alicante: Diputación de Alicante, Universidad Miguel Hernández.
- Bradley, K. A., Bush, K. R., Epler, A. J., Dobie, D. J., Davis, T. M., Sporleder, J. L., ... Kivlahan, D. R. (2003). Two brief alcohol-screening tests From the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): validation in a female Veterans Affairs patient population. *Archives of Internal Medicine*, 163(7), 821-829.

- Brown, M. E., Anton, R. F., Malcolm, R. y Ballenger, J. C. (1988). Alcohol detoxification and withdrawal seizures: clinical support for a kindling hypothesis. *Biological Psychiatry*, 23(5), 507-514.
- Brown, S. A., Tapert, S. F., Granholm, E. y Delis, D. C. (2000). Neurocognitive functioning of adolescents: effects of protracted alcohol use. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 24(2), 164-171.
- Caamaño-Isorna, F., Corral, M., Parada, M. y Cadaveira, F. (2008). Factors associated with risky consumption and heavy episodic drinking among spanish university students. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 69, 308-312.
- Cadaveira, F., Grau, C., Roso, M. y Sanchez-Turet, M. (1991). Multimodality exploration of event-related potentials in chronic alcoholics. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 15, 607-611.
- Calafat, A., Juan, M., Fernández, C., Becoña, E., Castillo, A., Franco, M., Pereiro, C., Ríos, M. (2005). El consumo de alcohol en la lógica del botellón. *Adicciones*, 17, 193-202.
- Caldwell, L. C., Schweinsburg, A. D., Nagel, B. J., Barlett, V. C., Brown, S. A. y Tapert, S. F. (2005). Gender and adolescent alcohol use disorders on BOLD (blood oxygen level dependent) response to spatial working memory. *Alcohol Alcohol*, 40(3), 194-200.
- Campanella, S., Petit, G., Maurage, P., Kornreich, C., Verbanck, P. y Noel, X. (2009). Chronic alcoholism: insights from neurophysiology. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, 39(4-5), 191-207.
- Casey, B. J., Galvan, A. y Hare, T. A. (2005). Changes in cerebral functional organization during cognitive development. *Current Opinion in Neurobiology*, 15(2), 239-244.
- Casey, B. J., Giedd, J. N. y Thomas, K. M. (2000). Structural and functional brain development and its relation to cognitive development. *Biological Psychology*, 54(1-3), 241-257.
- Casey, B. J., Jones, R. M. y Hare, T. A. (2008). The adolescent brain. *Annals of The New York Academy Sciences*, 1124, 111-126.
- Chafee, M. V., Goldman-Rakic, P. S. (2000). Inactivation of parietal and prefrontal cortex reveals interdependence of neural activity during memory-guided saccades. *Journal of Neurophysiology*, 83, 1550-1566.

- Chambers, R. A., Taylor, J. R. y Potenza, M. N. (2003). Developmental neurocircuitry of motivation in adolescence: a critical period of addiction vulnerability. *American Journal of Psychiatry*, 160(6), 1041-1052.
- Chao, M. V. (2003). Neurotrophins and their receptors: a convergence point for many signalling pathways. *Nature Reviews Neuroscience*, 4, 299 –309.
- Charlton, M. E., Sweetnam, P. M., Fitzgerald, L. W., Terwilliger, R. Z., Nestler, E. J. y Duman, R. S. (1997). Chronic ethanol administration regulates the expression of GABA receptor alpha 1 and alpha 5 subunits in the ventral tegmental area and hippocampus. *Journal of Neurochemical*, 68, 121-171.
- Christiansen, M., Vik, P. W. y Jarchow, A. (2002). College student heavy drinking in social contexts versus alone. *Addictive Behaviors*, 27(3), 393-404.
- Clark, D. B., Bukstein, O. y Cornelius, J. (2002). Alcohol use disorders in adolescents: epidemiology, diagnosis, psychosocial interventions, and pharmacological treatment. *Paediatric Drugs*, 4, 493-502.
- Cohen, H. L., Porjesz, B., Begleiter, H. y Wang, W. (1997). Neurophysiological correlates of response production and inhibition in alcoholics. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 21, 1398-1406.
- Comerchero, M. D. y Polich, J. (1999). P3a and P3b from typical auditory and visual stimuli. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 10, 24-30.
- Com-Ruelle, L., Dourgnon, P., Jusot, F., Latil, E. y Lengagne, P. (2006). Identification et mesure des problèmes d'alcool en France: une comparaison de deux échantillons en population générale. Recuperado de:
<http://www.irdes.fr/Publications/Rapports2006/rap1600.pdf>
- Consellería de Sanidade de la Xunta de Galicia (2007). *O consumo de drogas en Galicia IX-2004*. Recuperado de:
<http://www.sergas.es/gal/Publicaciones/Docs/Drogodependencias/PDF3-90.pdf>
- Consellería de Sanidade de la Xunta de Galicia (2008). *O consumo de drogas en Galicia IX-2006*. Recuperado de:
<http://www.sergas.es/gal/Publicaciones/Docs/Drogodependencias/PDF3-94.pdf>
- Consellería de Sanidade de la Xunta de Galicia (2009a). *Consumo de Drogas en Galicia Año 2008. Volumen I*. Recuperado de:
<http://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=consumo%20de%20drogas%20en%20galicia%20a%C3%B1o%202008&source=web&cd=2&ved=0CDcQFjAB&url=http>

%3A%2F%2Fwww.sergas.es%2Fgal%2FDocumentacionTecnica%2Fdocs%2FDr
ogodependencias%2FConsumo_drogas_Galicia_VolI.pdf&ei=qgFOT-
CzEoKp0QW9ncU7&usg=AFQjCNGBMj5IyHKCQlL1zoJXA9pyBMu9bA&cad
=rja

Consellería de Sanidade de la Xunta de Galicia (2009b). *Consumo de Drogas en Galicia Año 2008. Volumen II*. Recuperado de:

[http://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=consumo%20de%20drogas%20en%20galicia%20a%C3%B1o%202008&source=web&cd=1&ved=0CDEQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.sergas.es%2Fgal%2FDocumentacionTecnica%2Fdocs%2FDr
ogodependencias%2FConsumo_drogas_Galicia_VolIII.pdf&ei=7_5NT-
nIAqjB0QWXxfydBQ&usg=AFQjCNG7hX6MrSr37VXzBi3NWqRAaXhe3A](http://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=consumo%20de%20drogas%20en%20galicia%20a%C3%B1o%202008&source=web&cd=1&ved=0CDEQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.sergas.es%2Fgal%2FDocumentacionTecnica%2Fdocs%2FDr%20ogodependencias%2FConsumo_drogas_Galicia_VolIII.pdf&ei=7_5NT-nIAqjB0QWXxfydBQ&usg=AFQjCNG7hX6MrSr37VXzBi3NWqRAaXhe3A)

Conklin, H. M., Luciana, M., Hooper, C. J. y Yarger, R. S. (2007). Working memory performance in typically developing children and adolescents: behavioral evidence of protracted frontal lobe development. *Developmental Neuropsychology*, 31(1), 103-128.

Core Alcohol and Drug Survey (CORE) (2005). *Alcohol and drug surveys*. Recuperado de: http://www.siu.edu/departments/coreinst/public_hm

Core Alcohol and Drug Survey (CORE) (2009). *The Core Alcohol and Drug Surveys*. Recuperado de: <http://core.siu.edu/pdfs/report09.pdf>

Cortés, M.T., Espejo, B. y Giménez, J.A. (2007). Características que definen el fenómeno del botellón en universitarios y adolescentes. *Adicciones*, 19, 357-372.

Cortés, M.T., Espejo, B., Martín, B. y Gómez, C. (2010). Tipologías de consumidores de alcohol dentro de la práctica del botellón en tres ciudades españolas. *Psicothema*, 22(3), 363-368.

Courchesne, E., Hillyard, S. A. y Galambos, R. (1975). Stimulus novelty, task relevance and the visual evoked potential in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 39(2), 131-143.

Courtney, K. E. y Polich, J. (2009). Binge drinking in young adults: Data, definitions, and determinants. *Psychological Bulletin*, 135(1), 142-156.

Courtney, K. E. y Polich, J. (2010). Binge drinking effects on EEG in young adult humans. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 7(5), 2325-2336.

- Cranford, J. A., McCabe, S. E. y Boyd, C. J. (2006). A new measure of binge drinking: prevalence and correlates in a probability sample of undergraduates. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 30(11), 1896-1905.
- Crews, F. T., Braun, C. J., Hoplight, B., Switzer, R. C. y Knapp, D. J. (2000). Binge ethanol consumption causes differential brain damage in young adolescent rats compared with adult rats. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 24, 1712-1723.
- Crews, F. T., He, J. y Hodge, C. (2007). Adolescent cortical development: a critical period of vulnerability for addiction. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 86(2), 189-199.
- Crews, F. T., Mdzinarishvili, A., Kim, D., He, J. y Nixon, K. (2006). Neurogenesis in adolescent brain is potently inhibited by ethanol. *Neuroscience*, 137, 437-445.
- Cristini, P., Fournier, C., Timsit-Berthier, M., Bailly, M. y Tijus, C. (2003). [ERPs (N200, P300 and CNV) in alcoholics: relapse risk assessment]. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, 33(3), 103-119.
- D'Alessio, M., Baiocco, R. y Laghi, F. (2006). The problem of binge drinking among Italian university students: a preliminary investigation. *Addictive Behaviors*, 31(12), 2328-2333.
- De Bellis, M. D., Clark, D. B., Beers, S. R., Soloff, P. H., Boring, A. M., Hall, J., ... Keshavan, M. S. (2000). Hippocampal volume in adolescent-onset alcohol use disorders. *The American Journal on Psychiatry*, 157, 737-744.
- De Bellis, M. D., Keshavan, M. S., Beers, S. R., Hall, J., Frustaci, K., Masalehdan, A., ... Boring, A. M. (2001). Sex differences in brain maturation during childhood and adolescence. *Cerebral Cortex*, 11(6), 552-557.
- De Bellis, M. D., Narasimhan, A., Thatcher, D. L., Keshavan, M. S., Soloff, P. y Clark, D. B. (2005). Prefrontal cortex, thalamus, and cerebellar volumes in adolescents and young adults with adolescent-onset alcohol use disorders and comorbid mental disorders. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 29(9), 1590-1600.
- Defensor del menor de la Comunidad de Madrid (2002). *Análisis del consumo de alcohol por los jóvenes en la Comunidad de Madrid*. Recuperado de: http://www.defensordelmenor.org/upload/documentacion/estudios/2002analisis_consumo_alcohol.pdf

- Delegación del gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas (DGPNSD) (2004). *Informe 2004 del Observatorio Español sobre Drogas. Situación y tendencias de los problemas de drogas en España*. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo (PNSD).
- Delegación del gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas (DGPNSD) (2007). *Informe 2007 del Observatorio Español sobre Drogas. Situación y tendencias de los problemas de drogas en España*. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo (PNSD).
- Delegación del gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas (DGPNSD) (2009). *Informe 2009 del Observatorio Español sobre Drogas. Situación y tendencias de los problemas de drogas en España*. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo (PNSD).
- Devaud, L. L. (2001). Ethanol dependence has limited effects on GABA or glutamate transporters in rats brain. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 25, 606-611.
- Diana, M., Pistis, M., Muntoni, A. y Gessa, G. (1996). Mesolimbic dopaminergic reduction outlasts ethanol withdrawal syndrome: evidence of protracted abstinence. *Neuroscience*, 71, 411–415.
- Domínguez, S., Gómez, R., Jáñez, M.V. y Barrantes, C. (2001). *La cultura del botellón*. Recuperado de:
<http://www.aidex.es/observatorio/temas/botellon/estudio/indicebote.htm>
- Donchin, E. (1981). Presidential address, 1980. Surprise!...Surprise? *Psychophysiology*, 18(5), 493-513.
- Donchin, E. y Coles, M. G. H. (1988). Is the P300 component a manifestation of cognitive updating? *The Behavioral and Brain Sciences*, 11, 357–427.
- Duka, T., Gentry, J., Malcolm, R., Ripley, T. L., Borlikova, G., Stephens, D. N., ... Crews, F. T. (2004). Consequences of multiple withdrawals from alcohol. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 28(2), 233-246.
- Düzel, E., Picton, T. W., Cabeza, R., Yonelinas, A. P., Scheich, H., Heinze, H. J. y Tulving, E. (2001). Comparative electrophysiological and hemodynamic measures of neural activation during memory-retrieval. *Human Brain Mapping*, 13, 104–123.

- Eaton, D. K., Kann, L., Kinchen, S., Ross, J., Hawkins, J., Harris, W. A., ... Wechsler, H. (2006). Youth risk behavior surveillance--United States, 2005. *Journal of School Health*, 76(7), 353-372.
- Ehlers, C. L., Phillips, E., Finnerman, G., Gilder, D., Lau, P. y Criado, J. (2007). P3 components and adolescent binge drinking in Southwest California Indians. *Neurotoxicology and Teratology*, 29(1), 153-163.
- Elzo, J. (2000). Sociología y epidemiología de los consumos. En *Drogas: nuevos patrones y tendencias de consumo* (pp 14-38). Madrid: Ediciones Doce Calles.
- Emmerson, R. Y., Dustman, R. E., Shearer, D. E. y Chamberlin, H. M. (1987). EEG, visually evoked and event related potentials in young abstinent alcoholics. *Alcohol*, 4, 241-248.
- Eurobarometer (2010). *EU citizens' attitudes towards alcohol*. Recuperado de: http://www.ec.europa.eu/health/alcohol/docs/ebs_331_en.pdf
- Ferrett, H. L., Carey, P. D., Thomas, K. G., Tapert, S. F. y Fein, G. (2010). Neuropsychological performance of south african treatment-naive adolescents with alcohol dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, 110(1-2), 8-14.
- Fitzgerald, P.G. y Picton, T.W. (1983). Event-related potentials recorded during the discrimination of improbable stimuli. *Biological Psychology*, 17, 241-276.
- Folstein, J. R. y Van Petten, C. (2008). Influence of cognitive control and mismatch on the N2 component of the ERP: a review. *Psychophysiology*, 45(1), 152-170.
- Fulton, M. K., Kramer, G., Moeller, F. G., Chae, Y., Isbell, P. G. y Petty, F. (1995). Low plasma homovanillic acid levels in recently abstinent alcoholic men. *American Journal of Psychiatry*, 152, 1819-1820.
- Galvan, A., Hare, T., Voss, H., Glover, G. y Casey, B. J. (2007). Risk-taking and the adolescent brain: who is at risk? *Developmental Science*, 10(2), F8-F14.
- García-Larrea, L. y Cezanne-Bert, G. (1998). P3, positive slow wave and working memory load: a study on the functional correlates of slow wave activity. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 108, 260-273.
- García-Moreno, L. M., Expósito, J., Sanhueza, C., y Angulo, M. T. (2008). Actividad prefrontal y alcoholismo de fin de semana en jóvenes. *Adicciones*, 20(3), 271-280.
- García-Moreno, L. M., Expósito, J., Sanhueza, C., y Gil, S. (2009). Rendimiento cognitivo y consumo de alcohol durante los fines de semana en mujeres adolescentes. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, 9(1), 75-91.

- George, M. R., Potts, G., Kothman, D., Martin, L. y Mukundan, C.R. (2004). Frontal deficits in alcoholism: an ERP study. *Brain and Cognition*, 54, 245-247.
- Giedd, J. N. (2004). Structural magnetic resonance imaging of the adolescent brain. *Annals of The New York Academy of Sciences*, 1021, 77-85.
- Giedd, J. N., Blumenthal, J., Jeffries, N. O., Castellanos, F. X., Liu, H., Zijdenbos, A., ... Rapoport, J. L. (1999). Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nature Neuroscience*, 2(10), 861-863.
- Gill, J. S. (2002). Reported levels of alcohol consumption and binge drinking within the UK undergraduate student population over the last 25 years. *Alcohol Alcohol*, 37(2), 109-120.
- Giorgio, A., Watkins, K. E., Dounald, G., James, A. C., James, S., De Stefano, N., ... Johansen-Berg, H. (2008). Changes in microstructure during adolescence. *Neuroimage*, 39, 52-61.
- Giovannini, M. G., Scali, C., Prosperi, C., Bellucci, A., Pepeu, G. y Casamenti, F. (2003). Experimental brain inflammation and eurodegeneration as model of Alzheimer's disease: protective effects of selective COX-2 inhibitors. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 16, 31-40.
- Gmel, G., Klingemann, S., Muller, R. y Brenner, D. (2001). Revising the preventive paradox: the Swiss case. *Addiction*, 96(2), 273-284.
- Gogtay, N., Giedd, J. N., Lusk, L., Hayashi, K. M., Greenstein, D., Vaituzis, A. C., ... Thompson, P. M. (2004). Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *The Proceeding of The National Academy of Sciences U S A*, 101(21), 8174-8179.
- González de Rivera, J. L., Derogatis, L. R., de las Cuevas, C., Gracia Marco, R., Rodríguez-Pulido, F., Henry-Benítez, M. y Monterrey, A. L. (1989). *The spanish version of the SCL-90-R. Normative data in the general population*. 1989, Towson: Clinical Psychometric Research.
- Gottesman, I.I. y Gould, T. D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *The American Journal of Psychiatry*, 160(4), 636-645.
- Goudriaan, A. E., Grekin, E. R. y Sher, K. J. (2007). Decision making and binge drinking: a longitudinal study. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 31(6), 928-938.

- Grant, B. F. y Dawson, D. A. (1997). Age at onset of alcohol use and its association with DSM-IV alcohol abuse and dependence: Results from the National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey. *Journal of Substance Abuse*, 9, 103-110.
- Grant, B. F., Dawson, D. A., Stinson, F. S., Chou, S. P., Dufour, M. C. y Pickering, R. P. (2004). The 12-month prevalence and trends in DSM-IV alcohol abuse and dependence: United States, 1991-1992 and 2001-2002. *Drug and Alcohol Dependence*, 74(3), 223-234.
- Grant, J. D., Scherrer, J. F., Lynskey, M. T., Lyons, M. J., Eisen, S. A., Tsuang, M. T., ... Bucholz, K. K. (2006). Adolescent alcohol use is a risk factor for adult alcohol and drug dependence: evidence from a twin design.. *Psychology Medical*, 36(1), 109-118.
- Gray, H. M., Ambady, N., Lowenthal, W. T. y Deldin, P. (2004). P300 as an index of attention to self-relevant stimuli. *Journal of Experimental Social Psychology*, 40(2), 216-224.
- Guerra, C. (2000). Cómo actúa el alcohol en nuestro cerebro. *Trastornos Adictivos*, 2, 14-25.
- Guerri, C. y Pascual, M. (2010). Mechanisms involved in the neurotoxic, cognitive, and neurobehavioral effects of alcohol consumption during adolescence. *Alcohol*, 44(1), 15-26.
- Guilarte, T. R. y McGlothan, J. L. (1998). Hippocampal NMDA receptor mRNA undergoes subunit specific changes during developmental lead exposure. *Brain Research*, 790(1-2), 98-107.
- Hada, M., Porjesz, B., Begleiter, H. y Polich, J. (2000). Auditory P3a assessment of male alcoholics. *Biological Psychiatry*, 48, 276-286.
- Hall, F. S., Drgonova, J., Goeb, M. y Uhl, G. R. (2003). Reduced behavioral effects of cocaine in heterozygous brain-derived neurotrophic factor (BDNF) knockout mice. *Neuropsychopharmacology*, 28, 1485-1490.
- Ham, L. S. y Hope, D. A. (2003). College students and problematic drinking: a review of the literature. *Clinical Psychology Review*, 23(5), 719-759.
- Hanson, K. L., Cummins, K., Tapert, S. F. y Brown, S. A. (2011). Changes in neuropsychological functioning over 10 years following adolescent substance abuse treatment. *Psychology of Addictive Behaviors*, 25(1), 127-142.

- Harris, G. J., Jaffin, S. K., Hodge, S. M., Kennedy, D., Caviness, V. S., Marinkovic, K., ... Oscar-Berman, M. (2008). Frontal white matter and cingulum diffusion tensor imaging deficits in alcoholism. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 32(6), 1001-1013.
- Hartley, D. E., Elsabagh, S. y File, S. E. (2004). Binge drinking and sex: effects on mood and cognitive function in healthy young volunteers. *Pharmacology Biochemistry Behavior*, 78(3), 611-619.
- Heffernan, T., Clark, R., Bartholomew, J., Ling, J. y Stephens, S. (2010). Does binge drinking in teenagers affect their everyday prospective memory? *Drug and Alcohol Dependence*, 109(1-3), 73-78.
- Hensler, J. G., Ladenheim, E. E. y Lyons, W. E. (2003). Ethanol consumption and serotonin-1A (5-HT1A) receptor function in heterozygous BDNF (+/-) mice. *Journal Neurochemistry*, 85, 1139-1147.
- Herring, R., Berridge, V. y Thom, B. (2008). Binge drinking: an exploration of a confused concept. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 62(6), 476-479.
- Hesselbrock, V., Begleiter, H., Porjesz, B., O'Connor, S. y Bauer, L. (2001). P300 event-related potential amplitude as an endophenotype of alcoholism--evidence from the collaborative study on the genetics of alcoholism. *Journal of Biomedical Science*, 8(1), 77-82.
- Hibell, B., Guttormsson, U., Ahlström, S., Balakireva, O., Bjarnason, T., Kokkevi, A. y Kraus, L. (2009). *The ESPAD report 2007. Alcohol and other drug use among students in 35 european countries*. Stockholm: The Swedish council for information on alcohol and other drugs (CAN) and the European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA).
- Hill, S. Y., Locke, J., Zezza, N., Kaplan, B., Neiswanger, K., Steinhauer, S. R., ... Xu, J. (1998). Genetic association between reduced P300 amplitude and the DRD2 dopamine receptor A1 allele in children at high risk for alcoholism. *Biological Psychiatry*, 43, 40-51.
- Hill, S. Y., Shen, S., Locke, J., Steinhauer, S. R., Konicky, C., Lowers, L. y Connolly, J. (1999). Developmental delay in P300 production in children at high risk for developing alcohol-related disorders. *Biological Psychiatry*, 46, 970-981.

- Hiller-Sturmhöfel, S. y Swartzwelder, H. S. (2005). Alcohol's effects on the adolescent brain What can be learned from animal models. *Alcohol Research and Health*, 28(4), 213-221.
- Hommer, D. W. (2003). Male and female sensitivity to alcohol-induced brain damage. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 27(2), 181-185.
- Hommer, D. W., Momenan, R., Kaiser, E. y Rawlings, R. R. (2001). Evidence for a gender-related effect of alcoholism on brain volume. *American Journal of Psychiatry*, 158, 198-204.
- Hungund, B. L. y Basavarajappa, B. S. (2000). Are anandamide and cannabinoid receptors involved in ethanol tolerance? A review of the evidence. *Alcohol and Alcoholism*, 35, 126-133.
- Hunot, S. y Hirsch, E. C. (2003). Neuroinflammatory processes in parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 53 (supp. 3), 549-548.
- Hunt, W. A. (1993). Neuroscience research: How has it contributed to our understanding of alcohol abuse and alcoholism. A review. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 17, 1055-1065.
- Huttenlocher, P. R. (1984). Synapse elimination and plasticity in developing human cerebral cortex. *American Journal of Mental Deficiency*, 88(5), 488-496.
- Iacono, W. G., Carlson, S. R., Malone, S. M. y McGue, M. (2002). P3 event-related potential amplitude and the risk for disinhibitory disorders in adolescent boys. *Archives of General Psychiatry*, 59(8), 750-757.
- International Center for Alcohol Policies (ICAP) (2003). *ICAP blue book. Practical guides for alcohol policy and prevention approaches*. Recuperado de: <http://www.icap.org/LinkClick.aspx?fileticket=FZrP7McTkLg%3d&tabid=161>
- Izquierdo, M. (2002). Intoxicación alcohólica aguda. *Adicciones*, 14, 175-193.
- Jackson, K. M. (2008). Heavy episodic drinking: determining the predictive utility of five or more drinks. *Psychology of Addictive Behaviors*, 22(1), 68-77.
- Jackson, K. M. y Sher, K. J. (2008). Comparison of longitudinal phenotypes based on alternate heavy drinking cut scores: a systematic comparison of trajectory approaches III. *Psychology of Addictive Behaviors*, 22(2), 198-209.
- Jackson, K. M., Sher, K. J., Cooper, M. L. y Wood, P. K. (2002). Adolescent alcohol and tobacco use: Onset, persistence and trajectories of use across two samples. *Addiction*, 97(5), 517-531.

- Jacobus, J., McQueeny, T., Bava, S., Schweinsburg, B. C., Frank, L. R., Yang, T. T. y Tapert, S. F. (2009). White matter integrity in adolescents with histories of marijuana use and binge drinking. *Neurotoxicology and Teratology*, 31(6), 349-55.
- Jennison, K. M. (2004). The short-term effects and unintended long-term consequences of binge drinking in college: a 10-year follow-up study. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 30(3), 659-684.
- Johnson, R. (1993). On the neural generators of the P300 component of the event-related potential. *Psychophysiology*, 30, 90-97.
- Johnson, C. A., Xiao, L., Palmer, P., Sun, P., Wang, Q., Wei, Y., ... Bechara, A. (2008). Affective decision-making deficits, linked to a dysfunctional ventromedial prefrontal cortex, revealed in 10th grade Chinese adolescent binge drinkers. *Neuropsychologia*, 46(2), 714-726.
- Johnston, L. D., O'Malley, P. M., Bachman, J. G. y Schulenberg, J. E. (2007). *Monitoring the Future: national results in adolescent drug use: overview of key findings 2006*. Maryland: National Institute on Drug Abuse.
- Johnstone, S. J., Barry, R. J., Anderson, J. W. y Coyle, S. F. (1996). Age-related changes in child and adolescent event-related potential component morphology, amplitude and latency to standard and target stimuli in an auditory oddball task. *International Journal of Psychophysiology*, 24(3), 223-238.
- Katayama, J. y Polich, J. (1998). Stimulus context determines P3a and P3b. *Psychophysiology*, 35, 23-33.
- Katsanis, J., Iacono, W. G. y McGue, M. K. (1996). The association between P300 and age from preadolescence to early adulthood. *The International Journal of Psychophysiology*, 24, 213-221.
- Keilp, J. G., Herrera, J., Stritzke, P. y Cornblatt, B. A. (1997). The continuous performance test, identical pairs version (CPT-IP). III. Brain functioning during performance of numbers and shapes subtasks. *Psychiatry Research*, 74, 35-45.
- Kennedy, D. N., Haselgrove, C. y McInerney, S. (2003). MRI-based morphometric of typical and atypical brain development. *Mental Retardation Developmental Disabilities Research Reviews*, 9(3), 155-160.
- Kirino, E., Belger, A., Goldman-Rakic, P. y McCarthy, G. (2000). Prefrontal activation evoked by infrequent target and novel stimuli in a visual target detection task: an

- event-related functional magnetic resonance imaging study. *The Journal of Neuroscience*, 20, 6612–6618.
- Klimesch, W., Doppelmayr, M. Schwaiger, J., Winkler, T. y Gruber, W. (2000) Theta oscillations and the ERP old/new effect: Independent phenomena? *Clinical Neurophysiology*, 111, 781–793.
- Klingberg, T. (2006). Development of a superior frontal-intraparietal network for visuo-spatial working memory. *Neuropsychologia*, 44, 2171-2177.
- Knight, J. R., Wechsler, H., Kuo, M., Seibring, M., Weitzman, E. R. y Schuckit, M. A. (2002). Alcohol abuse and dependence among U.S. college students. *Journal of Studies on Alcohol*, 63(3), 263-270.
- Kok, A. (2001). On the utility of P3 amplitude as a measure of processing capacity. *Psychophysiology*, 38(3), 557-577.
- Kruesi, M. J., Casanova, M. F., Mannheim, G. y Johnson-Bilder, A. (2004). Reduced temporal lobe volume in early onset conduct disorder. *Psychiatry Research*, 132(1), 1-11.
- Kuntsche, E., Rehm, J. y Gmel, G. (2004). Characteristics of binge drinkers in Europe. *Social Science Medical*, 59(1), 113-127.
- Kruesi, M. J., Casanova, M. F., Mannheim, G. y Johnson-Bilder, A. (2004). Reduced temporal lobe volume in early onset conduct disorder. *Psychiatry Research*, 132(1), 1-11.
- Kwon, H., Reiss, A. L. y Menon, V. (2002). Neural basis of protracted developmental changes in visuo-spatial working memory. *The Proceedings of the National Academy Sciences U S A*, 99(20), 13336-13341.
- LaBrie, J. W., Pedersen, E. R. y Tawalbeh, S. (2007). Classifying risky-drinking college students: another look at the two-week drinker-type categorization. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 68(1), 86-90.
- Lange, J. E., Clapp, J. D., Turrisi, R., Reavy, R., Jaccard, J., Johnson, M. B., ... Larimer, M. (2002). College binge drinking: what is it? Who does it? *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 26(5), 723-730.
- Lechtenberg, R. y Worner, T. M. (1991). Relative kindling effects of detoxification and non-detoxification admissions in alcoholics. *Alcohol and Alcoholism*, 26, 221–225.

- Lenroot, R. K. y Giedd, J. N. (2006). Brain development in children and adolescents: insights from anatomical magnetic resonance imaging. *Neuroscience and Biobehavioral Review*, 30(6), 718-729.
- Lepage, M., Ghaffar, O., Nyberg, L. y Tulving, E. (2000). Prefrontal cortex and episodic memory retrieval mode. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(1), 506-511.
- Leung, H. C., Gore, J. C. y Goldman-Rakic, P. S. (2005). Differential anterior prefrontal activation during the recognition stage of a spatial working memory task. *Cerebral Cortex*, 15, 1742-1749.
- Li, Q., Wilson, W. A. y Swartzwelder, H. S. (2002). Differential effect of ethanol on NMDA EPSCs in pyramidal cells in the posterior cingulate cortex of juvenile and adult rats. *Journal of Neurophysiology*, 87(2), 705-711.
- Luciana, M. y Nelson, C. A. (2002). Assessment of neuropsychological function through use of the Cambridge Neuropsychological Testing Automated Battery: performance in 4- to 12-year-old children. *Developmental Neuropsychology*, 22(3), 595-624.
- Luciana, M., Conklin, H. M., Hooper, C. J. y Yarger, R. S. (2005). The development of nonverbal working memory and executive control processes in adolescents. *Child Development*, 76(3), 697-712.
- Lukoyanov, N. V., Pereira, P. A., Paula-Barbosa, M. M. y Cadete-Leite, A. (2003). Nerve growth factor improves spatial learning and restores hippocampal cholinergic fibers in rats withdrawn from chronic treatment with ethanol. *Experimental Brain Research*, 148, 88-94.
- Luna, B., Garver, K. E., Urban, T. A., Lazar, N. A. y Sweeney, J. A. (2004). Maturation of cognitive processes from late childhood to adulthood. *Child Development*, 75(5), 1357-1372.
- MacMaster, F. P. y Kusumakar, V. (2004). Hippocampal volume in early onset depression. *BMC Medical Research Methodology*, 2, 2.
- Mann, K., Ackermann, K., Croissant, B., Mundle, G., Nakovics, H. y Diehl, A. (2005). Neuroimaging of gender differences in alcohol dependence: are women more vulnerable? *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 29, 896-901.

- Markwiese, B. J., Acheson, S. K., Levin, E. D., Wilson, W. A. y Swartzwelder, H. S. (1998). Differential effects of ethanol on memory in adolescent and adult rats. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 22, 416-421.
- Matochik, J. A., Eldreth, D. A., Cadet, J. L. y Bolla, K. I. (2005). Altered brain tissue composition in heavy marijuana users. *Drug and Alcohol Dependence*, 77(1), 23-30.
- Matthews, D. B. (2010). Adolescence and Alcohol: Recent Advances in Understanding the Impact of Alcohol Use During A Critical Developmental Window. *Alcohol*, 44, 1-2.
- Matsuza, S., Suzuki, T., Misawa, M. y Nagase, H. (1999). Roles of 5-HT₃ and opioid receptors in the ethanol-induced place preference in rats exposed to conditioned fear stress. *Life Science*, 64, 241-249.
- Maurage, P., Pesenti, M., Philippot, P., Joassin, F. y Campanella, S. (2009). Latent deleterious effects of binge drinking over a short period of time revealed only by electrophysiological measures. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 34(2), 111-118.
- McAlaney, J. y McMahon, J. (2006). Establishing rates of binge drinking in the UK: anomalies in the data. *Alcohol Alcohol*, 41(4), 355-357.
- McClain, J. A., Hayes, D. M., Morris, S. A. y Nixon, K. (2011). Adolescent binge alcohol exposure alters hippocampal progenitor cell proliferation in rats: effects on cell cycle kinetics. *The Journal of Comparative Neurology*, 519(13), 2697-2710.
- McGivern, R. F., Andersen, J., Byrd, D., Mutter, K. L. y Reilly, J. (2002). Cognitive efficiency on a match to sample task decreases at the onset of puberty in children. *Brain and Cognition*, 50(1), 73-89.
- McGough, N. N., He, D. Y., Logrip, M. L., Jeanblanc, J., Phamluong, K., Luong, K., ... Ron, D. (2004). RACK1 and brain-derived neurotrophic factor: a homeostatic pathway that regulates alcohol addiction. *Journal of Neuroscience*, 24, 10542-10552.
- McQueeney, T., Schweinsburg, B. C., Schweinsburg, A. D., Jacobus, J., Bava, S., Frank, L. R. y Tapert, S. F. (2009). Altered white matter integrity in adolescent binge drinkers. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 33(7), 1278-1285.
- Medina, K. L., McQueeney, T., Nagel, B. J., Hanson, K. L., Schweinsburg, A. D. y Tapert, S. F. (2008). Prefrontal cortex volumes in adolescents with alcohol use disorders:

- unique gender effects. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 32(3), 386-394.
- Medina, K. L., Schweinsburg, A. D., Cohen-Zion, M., Nagel, B. J. y Tapert, S. F. (2007). Effects of alcohol and combined marijuana and alcohol use during adolescence on hippocampal volume and asymmetry. *Neurotoxicology and Teratology*, 29(1), 141-152.
- Mehrabian, A. y Russell, J. A. (1978). A questionnaire measure of habitual alcohol use. *Psychological Report*, 43(3), 803-806.
- Ministerio de Sanidad y Consumo (2008). *Prevención de los problemas derivados del alcohol. 1ª Conferencia de prevención y promoción de la salud en la práctica clínica en España*. Recuperado de:
<http://www.msps.es/alcoholJovenes/docs/prevencionProblemasAlcohol.pdf>
- Moak, D. H. y Anton, R. F. (1996). Alcohol-related seizures and the kindling effect of repeated detoxifications: The influence of cocaine. *Alcohol and Alcoholism*, 31, 135-143.
- Mostofsky, S. H., Cooper, K. L., Kates, W. R., Denckla, M. B. y Kaufmann, W. E. (2002). Smaller prefrontal and premotor volumes in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 52(8), 785-794.
- Morris, S. A., Eaves, D. W., Smith, A. R. y Nixon, K. (2010). Inhibition of adult neurogenesis - a mechanism of hippocampal neurodegeneration in an adolescent alcohol abuse model. *Hippocampus*, 20, 596-607.
- Moss, H. B., Kirisci, L., Gordon, H. W. y Tarter, R. E. (1994). A neuropsychologic profile of adolescent alcoholics. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 18(1), 159-163.
- Mota, N., Álvarez-Gil, R., Corral, M., Rodríguez Holguín, S., Parada, M., Crego, A., ... Cadaveira, F. (2010). Risky alcohol use and heavy episodic drinking among Spanish University students: a two-year follow-up. *Gaceta Sanitaria* 24(5), 372-377.
- Näätänen, R. y Picton, T. W. (1986). N2 and automatic versus controlled processes. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, Suppl*(38), 69-186.
- Nacher, V. (2000). Genetic association between the reduced amplitude of the P300 and the allele A1 of the gene which codifies the D2 dopamine receptor (DRD2) as possible biological markers for alcoholism. *Revista de Neurología*, 30, 756-763.

- Nagel, B. J., Schweinsburg, A. D., Phan, V. y Tapert, S. F. (2005). Reduced hippocampal volume among adolescents with alcohol use disorders without psychiatric comorbidity. *Psychiatry Research*, 139(3), 181-190.
- Naimi, T. S. y Brewer, R. D. (2005). "Binge" drinking and blood alcohol concentration. *Journal of Studies on Alcohol*, 66(3), 438-440.
- National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (2002). *A call to action: changing the culture of drinking at U.S. colleges*. Recuperado de:
<http://www.collegedrinkingprevention.gov/media/TaskForceReport.pdf>
- National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) (2004). *NIAAA council approves definition of Binge Drinking*. Recuperado de:
http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/Newsletter/winter2004/Newsletter_Number3.pdf
- Nevo, I. y Hamon, M. (1995). Neurotransmitter and neuromodulatory mechanisms involved in alcohol abuse and alcoholism. *Neurochemistry International*, 26, 305-342.
- Nutt, D. (1999). Alcohol and the brain: pharmacological insights for psychiatrists. *British Journal of Psychiatry*, 175, 114-119.
- Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (OEDT). (2011). *Informe anual 2011: El problema de la drogodependencia en Europa*. Recuperado de:
http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_143743_ES_EMCDDE_AR2011_ES.pdf
- Observatorio Español sobre Drogas (OED) (2009). *Encuesta Estatal sobre Uso de Drogas en Estudiantes de Enseñanzas Secundarias (ESTUDES) 1994-2008*. Recuperado de: <http://www.pnsd.msc.es/Categoria2/observa/pdf/Estudes2008.pdf>
- Observatorio Español sobre Drogas (OED) (2010). *Encuesta Domiciliaria sobre Alcohol y Drogas en España (EDADES) 2009/2010*. Recuperado de:
<http://www.mspsi.es/gabinetePrensa/notaPrensa/pdf/presentacionEdades200910.pdf>
- Oddy, B. W. y Barry, R. J. (2009). The relationship of N2 and P3 to inhibitory processing of social drinkers in a Go/NoGo task. *International Journal of Psychophysiology*, 72(3), 323-330.
- Olbrich, H. M., Maes, H., Gann, H., Hagenbuch, F. y Feige, B. (2000). Auditory and visual event-related potentials in alcoholics: abnormalities of components and brain

- electrical field. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 250(5), 215-220.
- Olbrich, H. M., Maes, H., Valerius, G., Langosch, J. M., Gann, H. y Feige, B. (2002). Assessing cerebral dysfunction with probe-evoked potentials in a CNV task - a study in alcoholics. *Clinical Neurophysiology*, 113(6), 815-825.
- O'Malley, P. M., Bachman, J. G. y Johnston, L. D. (1984). *Period, age, and cohort effects on substance use among american youth 1976-1982*. Michigan: Institute for Social Research.
- Oscar-Berman, M. y Marinkovic, K. (2003). Alcoholism and the brain: an overview. *Alcohol Research and Health*, 27(2), 125-133.
- Oscar-Berman, M. y Marinkovic, K. (2007). Alcohol: effects on neurobehavioral functions and the brain. *Neuropsychology Review*, 17(3), 239-257.
- Pandey, A. K., Kamarajan, C., Tang, Y., Chorlian, D. B., Roopesh, B. N., Manz, N., ... Porjesz, B. (2012). Neurocognitive deficits in male alcoholics: an ERP/sLORETA analysis of the N2 component in an equal probability Go/NoGo task. *Biological Psychology*, 89(1), 170-182.
- Paus, T. (2005). Mapping brain maturation and cognitive development during adolescence. *Trends in Cognitive Sciences*, 9(2), 60-68.
- Parada, M., Corral, M., Caamano-Isorna, F., Mota, N., Crego, A., Rodríguez Holguín, S. y Cadaveira, F. (2011a) [Definition of adolescent binge drinking]. *Adicciones*, 23(1), 53-63.
- Parada, M., Corral, M., Caamaño-Isorna, F., Mota, N., Crego, A., Rodríguez Holguín, S. y Cadaveira, F. (2011). Binge Drinking and Declarative Memory in University Students. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 35(8), 1-10.
- Parada, M., Corral, M., Mota, N., Crego, A., Rodríguez Holguín, S. y Cadaveira, F. (2012). Executive functioning and alcohol binge drinking in university students. *Addictive Behaviors*, 37, 167-172.
- Paschall, M. J., Kypri, K. y Saltz, R. F. (2006). Friday class and heavy alcohol use in a sample of New Zealand college students. *Journal of Studies on Alcohol*, 67(5), 764-769.
- Pascual, M., Blanco, A. M., Cauli, O., Minarro, J. y Guerri, C. (2007). Intermittent ethanol exposure induces inflammatory brain damage and causes long-term behavioural

- alterations in adolescent rats. *The European Journal of Neuroscience*, 25(2), 541-550.
- Pascual, M., Boix, J., Felipo, V. y Guerri, C. (2009). Repeated alcohol administration during adolescence causes changes in the mesolimbic dopaminergic and glutamatergic systems and promotes alcohol intake in the adult rat. *Journal of Neurochemistry*, 108(4), 920-931.
- Pascual-Marquí, R.D. (2007). *Discrete, 3D Distributed, Linear Imaging Methods of Electric Neuronal Activity. Part I. Exact Zero Error Localization*. Recuperado de: <http://arxiv.org/pdf/0710.3341.pdf>
- Pascual-Marquí, R. D. (2009). Theory of the EEG inverse problem. En Tong, S., Thakor, N. (Eds.), *Quantitative EEG Analysis: Methods and Applications* (121–140). Boston: Artech House.
- Pearce, J. W., Crowell, D. H., Tokioka, A. y Pacheco, G. P. (1989). Childhood developmental changes in the auditory P300. *Journal of Child Neurology*, 4(2), 100-106.
- Perkins, H. W. (2002). Surveying the damage: a review of research on consequences of alcohol misuse in college populations. *Journal of Studies on Alcohol, Suppl*(14), 91-100.
- Pfefferbaum, A., Ford, J. M., White, P. M. y Mathalon, D. (1991). Event-related potentials in alcoholic men: P3 amplitude reflects family history but not alcohol consumption. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 15(5), 839-850.
- Picton, T. W. (1992). The P300 wave of the human event-related potential. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 9, 456-479.
- Picton, T. W., Bentin, S., Berg, P., Donchin, E., Hillyard, S. A., Johnson, R., Jr., ... Taylor, M. J. (2000). Guidelines for using human event-related potentials to study cognition: recording standards and publication criteria. *Psychophysiology*, 37(2), 127-152.
- Pivovarchik, M. V. (2004). [Change of dopamine, serotonin and opioid neuromediator systems in the brain of rats adapted to prolonged effect of ethanol]. *Ukrainskii biokhimicheskii zhurnal*, 76, 93-97.
- Polich, J. (2003). Overview of P3a and P3b. En: Polich, J. (ed), *Detection of change: event-related potential and fMRI findings* (83–98). Boston: Kluwer.

- Polich, J. (2004). Clinical application of the P300 event-related brain potential. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, 15(1), 133-161.
- Polich, J. (2007). Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clinical Neurophysiology*, 118(10), 2128-2148.
- Polich, J. y Criado, J. R. (2006). Neuropsychology and neuropharmacology of P3a and P3b. *International Journal of Psychophysiology*, 60(2), 172-185.
- Polich, J., Ladish, C. y Burns, T. (1990). Normal variation of P300 in children: age, memory span, and head size. *The International Journal of Psychophysiology*, 9, 237-248.
- Polo, M. D., Escera, C., Yago, E., Alho, K., Gual, A. y Grau, C. (2003). Electrophysiological evidence of abnormal activation of the cerebral network of involuntary attention in alcoholism. *Clinical Neurophysiology*, 114(1), 134-146.
- Porjesz, B. y Begleiter, H. (1993) Neurophysiological factors associates with alcoholism. En Hunt, W. y Nixon, S. J. (Eds.), *Alcohol-induce brain damage. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) Research Monography*, 22 (89-120). Rockville: NIAAA.
- Porjesz, B., Begleiter, H., Bihari, B. y Kissin, B. (1987). The N2 component of the event-related brain potential in abstinent alcoholics. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 66(2), 121-131.
- Porjesz, B., Rangaswamy, M., Kamarajan, C., Jones, K. A., Padmanabhapillai, A. y Begleiter, H. (2005). The utility of neurophysiological markers in the study of alcoholism. *Clinical Neurophysiology*, 116(5), 993-1018.
- Ranganath, C., Johnson, M. K. y D'Esposito, M. (2003). Prefrontal activity associated with working memory and episodic long-term memory. *Neuropsychologia*, 41, 378-389.
- Rangaswamy, M., Porjesz, B., Chorlian, D. B., Wang, K., Jones, K. A., Bauer, L.O., ... Begleiter, H. (2002). Beta power in the EEG of alcoholics. *Biological Psychiatry*, 52, 831-842.
- Read, J. P., Beattie, M., Chamberlain, R. y Merrill, J. E. (2008). Beyond the "Binge" threshold: heavy drinking patterns and their association with alcohol involvement indices in college students. *Addictive Behaviors*, 33(2), 225-234.

- Realmuto, G., Begleiter, H., Odencratz, J. y Porjesz, B. (1993). Event-related potential evidence of dysfunction in autonomic processing in abstinent alcoholics. *Biological Psychiatry*, 33, 594–601.
- Robinson, T. E. y Berridge, K. C. (1993). The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Research. Brain Research Reviews*, 18, 247–291.
- Rodriguez Holguin, S., Porjesz, B., Chorlian, D. B., Polich, J. y Begleiter, H. (1999). Visual P3a in male alcoholics and controls. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 23, 582-591.
- Rommelspacher, H., Raeder, C., Kaulen, P. y Brüning, G. (1992). Adaptive changes of dopamine-D2 receptors in rat brain following ethanol withdrawal: a quantitative autoradiographic investigation. *Alcohol*, 9, 335–362.
- Room, R., Babor, T. y Rehm, J. (2005). Alcohol and public health. *Lancet*, 365(9458), 519-530.
- Rosenbloom, M. J., Sassoon, S. A., Fama, R., Sullivan, E. V. y Pfefferbaum, A. (2008). Frontal callosal fiber integrity selectively predicts coordinated psychomotor performance in chronic alcoholism. *Brain Imaging and Behavior*, 2, 74-83.
- Rubia, K., Overmeyer, S., Taylor, E., Brammer, M., Williams, S. C., Simmons, A., ... Bullmore, E. T. (2000). Functional frontalisation with age: mapping neurodevelopmental trajectories with fMRI. *Neuroscience and Biobehavioral Review*, 24(1), 13-19.
- Rugg, M.D. y Coles, M.G.H. (1995). *Electrophysiology of mind*. Oxford: Oxford University Press.
- Salatas-Waters, H. (1982). Memory development in adolescence: relationships between metamemory, strategy use, and performance. *Journal of Experimental Child Psychology*, 33, 183-195.
- Saletu-Zyhlarz, G. M., Arnold, O., Anderer, P., Oberndorfer, S., Walter, H., Lesch, O. M., ... Saletu, B. (2004). Differences in brain function between relapsing and abstaining alcohol-dependent patients, evaluated by EEG mapping. *Alcohol and Alcoholism*, 39, 233-240.
- Sánchez-Pardo, L. (2001). Situación actual y evolución de los consumos de drogas ilícitas en España. *Trastornos Adictivos*, 3, 85-94.

- Saransaari, P. y Oja, S. S. (1995). Dizocilpine binding to cerebral cortical membranes from developing and ageing mice. *Mechanism of Ageing Developmental*, 85(2-3), 171-181.
- Saunders, J. B., Aasland, O. G., Babor, T. F., de la Fuente, J. R. y Grant, M. (1993). Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption--II. *Addiction*, 88(6), 791-804.
- Scaife, J. C. y Duka, T. (2009). Behavioural measures of frontal lobe function in a population of young social drinkers with binge drinking pattern. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 93(3), 354-362.
- Schendan, H. E. y Maher, S. M. (2009). Object knowledge during entry-level categorization is activated and modified by implicit memory after 200 ms. *Neuroimage*, 44, 1423-1438.
- Schulteis, G., Archer, C., Tapert, S. F. y Frank, L. R. (2008). Intermittent binge alcohol exposure during the periadolescent period induces spatial working memory deficits in young adult rats. *Alcohol*, 42(6), 459-467.
- Schweinsburg, A. D., McQueeney, T., Nagel, B. J., Eyler, L. T. y Tapert, S. F. (2010). A preliminary study of functional magnetic resonance imaging response during verbal encoding among adolescent binge drinkers. *Alcohol*, 44(1), 111-117.
- Shakeshaft, A. P., Bowman, J. A. y Sanson-Fisher, R. W. (1998). Comparison of Three Methods to Assess Binge Consumption: One-Week Retrospective Drinking Diary, AUDIT, and Quantity/Frequency. *Substance Abuse*, 19(4), 191-203.
- Sher, K. J., Martin, E. D., Wood, P. K. y Rutledge, P. C. (1997). Alcohol use disorders and neuropsychological functioning in first-year undergraduates. *Experimental Clinical Psychopharmacology*, 5(3), 304-315.
- Sher, K. J. y Rutledge, P. C. (2007). Heavy drinking across the transition to college: predicting first-semester heavy drinking from precollege variables. *Addictive Behaviors*, 32(4), 819-835.
- Silvers, J. M., Tokunaga, S., Mittleman, G., O'Buckley, T., Morrow, A. L. y Matthews, D. B. (2006). Chronic intermittent ethanol exposure during adolescence reduces the effect of ethanol challenge on hippocampal allopregnanolone levels and Morris water maze task performance. *Alcohol*, 39(3), 151-158.

- Silvers, J. M., Tokunaga, S., Mittleman, G. y Matthews, D.B. (2003). Chronic intermittent injections of high-dose ethanol during adolescence produce metabolic, hypnotic, and cognitive tolerance in rats. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 27, 1606-1612.
- Soltani, M. y Knight, R. T. (2000). Neural origins of the P300. *Critical Reviews in Neurobiology*, 14, 199–224.
- Sowell, E. R., Thompson, P. M., Tessner, K. D. y Toga, A. W. (2001). Mapping continued brain growth and gray matter density reduction in dorsal frontal cortex: Inverse relationships during postadolescent brain maturation. *Journal of Neuroscience*, 21(22), 8819-8829.
- Spear, L. P. (2002). The adolescent brain and the college drinker: biological basis of propensity to use and misuse alcohol. *Journal of Studies on Alcohol, Suppl*(14), 71-81.
- Spear, L. P. (2007). Assessment of adolescent neurotoxicity: rationale and methodological considerations. *Neurotoxicology and Teratology*, 29(1), 1-9.
- Squeglia, L. M., Sorg, S. F., Schweinsburg, A. D., Wetherill, R. R., Pulido, C. y Tapert, S. F. (en prensa). Binge drinking differentially affects adolescent male and female brain morphometry. *Psychopharmacology (Berl)*. doi: 10.1007/s00213-011-2500-4
- Squeglia, L. M., Schweinsburg, A. D., Pulido, C. y Tapert, S. F. (2011). Adolescent binge drinking linked to abnormal spatial working memory brain activation: differential gender effects. [Research Support, N.I.H., Extramural]. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 35(10), 1831-1841.
- Sripathirathan, K., Brown, J., Neafsey, E. J. y Collins, M. A. (2009) Linking binge alcohol-induced neurodamage to brain edema and potential aquaporin-4 upregulation: evidence in rat organotypic brain slice cultures and in vivo. *Journal of Neurotrauma*, 26(2), 261-273.
- Steingard, R. J., Renshaw, P. F., Hennen, J., Lenox, M., Cintron, C. B., Young, A. D., ... Yurgelun-Todd, D. A. (2002). Smaller frontal lobe white matter volumes in depressed adolescents. *Biological Psychiatry*, 52(5), 413-417.
- Stephens, D. N. y Duka, T. (2008). Review. Cognitive and emotional consequences of binge drinking: role of amygdala and prefrontal cortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, 363(1507), 3169-3179.

- Stewart, D. G. y Brown, S. A. (1995). Withdrawal and dependency symptoms among adolescent alcohol and drug abusers. *Addiction*, 90, 627-637.
- Stige, S., Fjell, A. M., Smith, L., Lindgren, M. y Walhovd, K. B. (2007). The development of visual P3a and P3b. *Developmental Neuropsychology*, 32, 563-584.
- Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA) (2010). *Results from the 2009 National Survey on Drug Use and Health: Volume I. Summary of National Findings*. Recuperado de:
<http://www.oas.samhsa.gov/nsduh/2k9nsduh/2k9Results.pdf>
- Suzuki-Slakter, N. S. (1988). Elaboration and metamemory during adolescence. *Contemporary Educational Psychology*, 13, 206-220.
- Swartzwelder, H. S., Wilson, W. A. y Tayyeb, M. I. (1995a). Age-dependent inhibition of long-term potentiation by ethanol in immature versus mature hippocampus. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 19, 1480-1485.
- Swartzwelder, H. S., Wilson, W. A. y Tayyeb, M. I. (1995b). Differential sensitivity of NMDA receptor-mediated synaptic potentials to ethanol in immature versus mature hippocampus. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 19(2), 320-323.
- Taffe, M. A., Kotzebue, R. W., Crean, R. D., Crawford, E. F., Edwards, S. y Mandyam, C. D. (2010). Long-lasting reduction in hippocampal neurogenesis by alcohol consumption in adolescent nonhuman primates. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(24), 11104-11109.
- Tapert, S. F., Baratta, M. V., Abrantes, A. M. y Brown, S. A. (2002). Attention dysfunction predicts substance involvement in community youths. *Journal of American Academy of Child and Adolescent*, 41(6), 680-686.
- Tapert, S. F. y Brown, S. A. (1999). Neuropsychological correlates of adolescent substance abuse: four-year outcomes. *Journal of International Neuropsychology Society*, 5(6), 481-493.
- Tapert, S. F., Brown, G. G., Baratta, M. V. y Brown, S. A. (2004). fMRI BOLD response to alcohol stimuli in alcohol dependent young women. *Addictive Behaviors*, 29(1), 33-50.
- Tapert, S. F., Brown, G. G., Kindermann, S. S., Cheung, E. H., Frank, L. R. y Brown, S. A. (2001). fMRI measurement of brain dysfunction in alcohol-dependent young women. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 25(2), 236-245.

- Tapert, S. F., Caldwell, L. y Burke, C. (2005). Alcohol and the adolescent brain Human studies. *Alcohol Research and Health*, 28(4), 205-212.
- Thompson, P. M., Sowell, E. R., Gogtay, N., Giedd, J. N., Vidal, C. N., Hayashi, K. M., ... Toga, A. W. (2005). Structural MRI and brain development. *International Review of Neurobiology*, 67, 285-323.
- Toga, A. W., Thompson, P. M. y Sowell, E. R. (2006). Mapping brain maturation. *Trends in Neuroscience*, 29(3), 148-159.
- Tokunaga, S., Silvers, J. M. y Matthews, D. B. (2006). Chronic intermittent ethanol exposure during adolescence blocks ethanol-induced inhibition of spontaneously active hippocampal pyramidal neurons. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 30, 1-6.
- Townshend, J. M. y Duka, T. (2005). Binge drinking, cognitive performance and mood in a population of young social drinkers. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 29(3), 317-325.
- Tulving, E., Kapur, S., Craik, F. I., Moscovitch, M. y Houle, S. (1994). Hemispheric encoding/retrieval asymmetry in episodic memory: positron emission tomography findings. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91(6), 2016–2020.
- Tuunanen, M., Aalto, M. y Seppa, K. (2007). Binge drinking and its detection among middle-aged men using AUDIT, AUDIT-C and AUDIT-3. *Drug and Alcohol Review*, 26(3), 295-299.
- U.S. Department of Health and Human Services (2002). *High-risk drinking in college: what we know and what we need to learn*. Recuperado de:
<http://www.collegedrinkingprevention.gov/media/FINALPanel1.pdf>
- Valles, S., Blanco, A. M., Pascual, M., Guerra, C. (2004). Chronic ethanol treatment enhances inflammatory mediators and cell death in the brain and in astrocytes. *Brain Pathology*, 14, 365-371.
- Varela, J., Braña, T., Real, E. y Rial, A. (2005). *Validación empírica do AUDIT (Cuestionario de Identificación dos Trastornos debido ó consumo de alcohol) na poboación xeral galega*. Santiago de Compostela: Xunta de Galicia. Consellería de Sanidad - Sergas.
- Verdejo-Garcia, A., y Bechara, A. (2010). [Neuropsychology of executive functions]. *Psicothema*, 22(2), 227-235.

- Verleger, R. (1988). Event-related potentials and cognition: A critique of the context updating hypothesis and an alternative interpretation of P3. *Behavioral and Brain Sciences*, 11, 343-356.
- Verleger, R. (1997). On the utility of P3 latency as an index of mental chronometry. *Psychophysiology*, 34, 131-156.
- Vik, P. W., Tate, S. R. y Carrello, P. (2000). Detecting college binge drinkers using an extended time frame. *Addictive Behaviors*, 25(4), 607-612.
- Ward, R. J., Colivicchi, M. A., Allen, R., Schol, F., Lallemand, F., de Witte, P., ... Dexter, D. (2009). Neuro-inflammation induced in the hippocampus of 'binge drinking' rats may be mediated by elevated extracellular glutamate content. *Journal of neurochemistry*, 111(5), 1119-1128.
- Ward, R. J., Lallemand, F. y de Witte, P. (2009). Biochemical and neurotransmitter changes implicated in alcohol-induced brain damage in chronic or 'binge drinking' alcohol abuse. *Alcohol Alcohol*, 44(2), 128-135.
- Wechsler, H., Davenport, A., Dowdall, G., Moeykens, B. y Castillo, S. (1994). Health and behavioral consequences of binge drinking in college. A national survey of students at 140 campuses. *Journal of the American Medical Association*, 272(21), 1672-1677.
- Wechsler, H., Dowdall, G. W., Davenport, A. y Rimm, E. B. (1995). A gender-specific measure of binge drinking among college students. *American Journal of Public Health*, 85(7), 982-985.
- Wechsler, H., Lee, J. E., Kuo, M., Seibring, M., Nelson, T. F. y Lee, H. (2002). Trends in college binge drinking during a period of increased prevention efforts. Findings from 4 Harvard School of Public Health College Alcohol Study surveys: 1993-2001. *Journal of American College Health*, 50(5), 203-217.
- Wechsler, H. y Nelson, T. F. (2006). Relationship between level of consumption and harms in assessing drink cut-points for alcohol research: Commentary on "Many college freshmen drink at levels far beyond the binge threshold" by white et Al. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 30(6), 922-927.
- Weissenborn, R. y Duka, T. (2003). Acute alcohol effects on cognitive function in social drinkers: their relationship to drinking habits. *Psychopharmacology*, 165, 306-312.

- Welsh, M. C., Pennington, B. F. y Groisser, D. B. (1991). A normative-developmental study of executive in prefrontal function in children. *Developmental Neuropsychology*, 7, 131-149.
- White, A. M. (2006). Many college freshmen drink at levels far beyond the binge threshold. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 30(6), 1006-1010.
- White, A. M., Ghia, A. J., Levin, E. D. y Swartzwelder, H. S. (2000). Binge pattern ethanol exposure in adolescent and adult rats: differential impact on subsequent responsiveness to ethanol. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 24, 1251-1256.
- White, A. M. y Swartzwelder, H.S. (2005). Age-related effects of alcohol on memory and memory-related brain function in adolescents and adults. En M. Galanter (Ed. de la serie) y C. Lowman, G.M. Boyd, V.B. Fader y E. Witt (Ed. del volumen), Recent Developments in Alcoholism: vol. 17. *Alcohol problems in adolescents and young adults* (161-178). Nueva York: Kluwer Academic/Plenum Publishers.
- Wignall, E. L., Dickson, J. M., Vaughan, P., Farrow, T. F., Wilkinson, I. D., Hunter, M. D., & Woodruff, P. W. (2004). Smaller hippocampal volume in patients with recent-onset posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 56(11), 832-836.
- Windle, M., Mun, E. Y. y Windle, R. C. (2005). Adolescent-to-young adulthood heavy drinking trajectories and their prospective predictors. *Journal of Studies on Alcohol*, 66(3), 313-322.
- Wong, D. F., Maini, A., Rousset, O. G. y Brasic, J. R. (2003). Positron emission tomography--a tool for identifying the effects of alcohol dependence on the brain. *Alcohol Research and Health*, 27, 161-173.
- Yurgelun-Todd, D. A. (2007). Emotional and cognitive changes during adolescence. *Current Opinion in Neurobiology*, 17(2), 251-257.
- Yurgelun-Todd, D. A., Killgore, W. D. y Cintron, C. B. (2003). Cognitive correlates of medial temporal lobe development across adolescence: a magnetic resonance imaging study. *Perceptual and Motor Skills*, 96(1), 3-17.
- Zecevic, N., Bourgeois, J. P. y Rakic, P. (1989). Changes in synaptic density in motor cortex of rhesus monkey during fetal and postnatal life. *Brain Research. Developmental Brain Research*, 50(1), 11-32.

- Zeigler, D. W., Wang, C. C., Yoast, R. A., Dickinson, B. D., McCaffree, M. A., Robinowitz, C. B. y Sterling, M. L. (2005). The neurocognitive effects of alcohol on adolescents and college students. *Preventive Medicine*, 40(1), 23-32.
- Zhang, X. L., Begleiter, H. y Projesz, B. (1997). Is working memory intact in alcoholics? An ERP study. *Psychiatry Research*, 75, 75-89.

IX. ANEXOS

ANEXO I. Cuestionario sobre patrones de consumo de alcohol



Área de Psicobiología
 Área de Medicina Preventiva
 Unidade de Tratamento do Alcoolismo do Complexo
 Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela

QUESTIONARIO SOBRE PADRÓNS DE CONSUMO DE ALCOHOL

O cuestionario que che presentamos pretende coñecer os padróns de consumo de alcohol e os factores asociados en estudantes universitarios.

Nunha segunda fase seleccionaremos aleatoriamente a algunhas persoas, ás que pediremos que nos dediquen unhas horas para facer algunhas probas. A participación nesta segunda fase será gratificada con 15€.

INSTRUCCIÓNS: Este cuestionario é **anónimo** e **confidencial**, polo que che pedimos que respondes coa maior sinceridade; só desa forma os resultados serán útiles. Tenta responder a todas as preguntas e lee con calma as opcións de resposta, xa que non todas as cuestións se responden do mesmo xeito.

MOITAS GRAZAS POLA TÚA COLABORACIÓN

| | |
|---------------------------|--------------|
| Data de nacemento: | Sexo: |
|---------------------------|--------------|

| (Marca cun X) | Nunca | Menos de 1 vez ao mes | 2 ou 3 veces ao mes | 2 ou 3 veces por semana | 4 ou máis veces por semana |
|--|--------|----------------------------|------------------------|----------------------------|-------------------------------|
| ¿Con que frecuencia tomas algunha bebida alcohólica (cervexa, viño, licores, etc..)? | | | | | |
| | 1 ou 2 | 3 ou 4 | 5 ou 6 | De 7 a 9 | 10 ou máis |
| ¿Cantas consumicións de bebidas alcohólicas adoitas tomar durante un día de consumo normal? | | | | | |
| | Nunca | Menos de 1 vez ao mes | 1 vez ao mes | 1 vez á semana | Diariamente ou case |
| ¿Con que frecuencia tomas 6 ou máis bebidas alcohólicas nunha única ocasión? | | | | | |
| ¿Con que frecuencia no último ano sentiches non ser quen de parar de beber unha vez que empezaches? | | | | | |
| non puidiches facer o que se esperaba de ti debido á bebida? | | | | | |
| necesitaches beber antes de almorzar para recuperararte despois de beber moito o día anterior? | | | | | |
| tiveches remordementos ou sentimentos de culpa por ter bebido? | | | | | |
| non puidiches recordar o que sucedeu a noite anterior porque estiveras bebendo? | | | | | |
| | Non | Sí, pero non no último ano | | Sí, durante o último ano. | |
| ¿Ti ou algunha outra persoa resultastes feridos porque ti beberas? | | | | | |
| ¿Algún familiar, amigo, médico ou profesional sanitario amosou preocupación polo teu consumo de bebidas alcohólicas ou suxeríuche que deixaras de beber? | | | | | |

Proxecto financiado polo Ministerio de Sanidad y Consumo e pola Dirección Xeral de I+D+I da Xunta de Galicia.
 Coa colaboración do Vicerreitorado de Calidade e Planificación Estratéxica.

¿Con que frecuencia realizas as seguintes actividades? (Indica o número de veces ao mes. Por exemplo, ningún xoves= 0, un xoves ao mes=1, dous xoves= 2, tres xoves= 3, todos os xoves= 4)

| | Luns | Martes | Mércores | Xoves | Venres | Sábado | Domingo |
|---|------|--------|----------|-------|--------|--------|---------|
| Ocio en casa (lectura, TV, consola, ordenador/internet, ...) | | | | | | | |
| Actividades deportivas e de natureza (fútbol, ximnasia, pasear, montaña...) | | | | | | | |
| Actividades culturais (cine, teatro, exposicións, concertos, ...) | | | | | | | |
| Sair de marcha (sair de copas, ir a festas, ...) | | | | | | | |
| Facer botellón (na túa casa ou de amigos, na rúa, ...) | | | | | | | |
| Actividades académicas fóra das clases (estudar, facer traballos, etc) | | | | | | | |

¿Cales destas substancias consumes e con que frecuencia? (Marca cun X)

| | Cando saes de marcha | | | | Noutras situacións (ao saír de clase, cas comidas, na casa...) | | | |
|-------------------|----------------------|-----------------|-------------------|--------|---|-----------------|-------------------|--------|
| | Nunca | De cando en vez | As máis das veces | Sempre | Nunca | De cando en vez | As máis das veces | Sempre |
| Alcohol | | | | | | | | |
| Alucinóxenos | | | | | | | | |
| Anfetis/Speed | | | | | | | | |
| Cannabis | | | | | | | | |
| Cocaína | | | | | | | | |
| Éxtasis/Pastillas | | | | | | | | |
| Heroína | | | | | | | | |
| Tabaco | | | | | | | | |

Na última semana ¿cales das seguintes bebidas bebiches e en que cantidade¹?

¹ Especifica número según a dose que figura entre paréntese. Se tes dúbidas pregunta aos enquisadores.

| | Luns | Martes | Mércores | Xoves | Venres | Sábado | Domingo |
|--|------|--------|----------|-------|--------|--------|---------|
| Vinho (copa) | | | | | | | |
| Calimochos (vaso grande) | | | | | | | |
| Cervexa (caña) | | | | | | | |
| Cubata o similar (tubo) | | | | | | | |
| Licores o combinados de alcohol (tubo) | | | | | | | |

Cando saes de marcha ou botellón e tomas bebidas alcohólicas, ¿con que rapidez as bebes?

- ☐ Varias bebidas alcohólicas por hora: 1 2 3 4 5 6 7 ó + (marca cun X o número)
- ☐ Unha bebida alcohólica en dúas horas.
- ☐ Unha bebida alcohólica en tres ou máis horas.

¿En que situacións bebes alcohol? (marca cun X todas as que consideres)

- ☐ Nunca bebo alcohol ☐ Coas comidas
- ☐ En ocasións especiais ☐ Estando solo cando me apetece
- ☐ Cando estou cos amigos ☐ Cando saio de marcha

Proxecto financiado polo Ministerio de Sanidad y Consumo e pola Dirección Xeral de I+D+I da Xunta de Galicia.
Coa colaboración do Vicerreitorado de Calidade e Planificación Estratéxica.

¿Cantas veces estiveches borracho (sensación de mareo, dificultades para falar, camiñar....)?

Nos últimos 15 días.....veces.

Nos últimos 2 meses.....veces.

Nos últimos 6 meses.....veces.

¿Que porcentaxe das veces que bebes chegas a emborracharte? O.....% das veces.

Cando saes de marcha e bebes, ¿cales son os motivos principais polos que bebes? (Tenta numeralos por importancia, sendo 1 o máis importante)

- ☐ Para facer cousas que senón non faría.
- ☐ Para sentirme importante.
- ☐ Porque o fan os meus amigos.
- ☐ Para divertirme.
- ☐ Porque está de moda.
- ☐ Porque mellora/facilita as relacións con outros.
- ☐ Para experimentar sensacións novas/fortes.
- ☐ Porque me gusta o sabor.
- ☐ Porque me apetece.

Segundo a túa opinión, ¿cales cres que son os principais efectos que produce o consumo de alcohol? (Tenta numeralos por importancia, sendo 1 o máis importante)

- ☐ Aumenta a diversión.
- ☐ Facilita relacionarse.
- ☐ Fai sentirse máis relaxado/tranquilo.
- ☐ Permite olvidar problemas.
- ☐ Produce irritabilidade.
- ☐ Produce ansiedade.
- ☐ Permite aguantar máis.
- ☐ Fai sentirse deprimido.
- ☐ Produce confusión.
- ☐ Problemas de sono.
- ☐ Produce excitación/nerviosismo.
- ☐ Agresividade.
- ☐ Perda de control.
- ☐ Pesadez.

¿Poderías dicir en que medida consumen alcohol as seguintes persoas de teu contorno?

| | Moito | Bastante | Pouco | Nada |
|------------------------|-------|----------|-------|------|
| Compañeiros de estudos | | | | |
| Amigos | | | | |
| Parella | | | | |
| Pai | | | | |
| Nai | | | | |
| Irmáns/ás | | | | |
| A sociedade | | | | |
| Ti mesmo | | | | |

¿Tes algún familiar ou amigo con problemas co alcohol?

- ☐ Un familiar de 1º ou 2º grao (pais, irmáns, avós)
- ☐ Un familiar máis lonxano (tíos, primos).
- ☐ Un amigo.
- ☐ Non, ningún.

¿Desde que idade consumes bebidas alcohólicas?
Desde os.....anos.

¿Atopácheste algunha vez nalgunha das seguintes situacións como consecuencia de consumir alcohol?

- ☐ Problemas familiares.
- ☐ Problemas coa parella.
- ☐ Problemas con amigos.
- ☐ Problemas con veciños.
- ☐ Accidentes de tráfico.
- ☐ Detención da policía.
- ☐ Pelexas con agresión física.
- ☐ Rotura de mobiliario urbano.
- ☐ Ter relacións sexuais sen protección
- ☐ Ter relacións sexuais non desexadas (*non o terías feito*).
- ☐ Nunca tiveron ningún problema.

De entre as seguintes consecuencias sinala as que che ocorran algunha vez ao beber alcohol.

- ☐ Caídas.
- ☐ Tambalearme ao andar.
- ☐ Quedarme durmido.
- ☐ Palpitacións.
- ☐ Vómitos.
- ☐ Diarrea ou dores de barriga.
- ☐ Temblores.
- ☐ Levarme a urxencias.
- ☐ Desmaios
- ☐ Mareos
- ☐ Peleas
- ☐ Ningunha

¿Como te sintes cando consumes alcohol? (Marcar un máximo de tres)

- ☐ Máis divertido/a.
- ☐ Máis charlatán/a.
- ☐ Máis deprimido/a.
- ☐ Máis torpe.
- ☐ Máis irritable.
- ☐ Máis sociable.
- ☐ Máis "plasta".
- ☐ Máis desinhibido.
- ☐ Máis animado.
- ☐ Máis cansado.
- ☐ Máis somnolento, amodorrado.
- ☐ Non me sinto distinto a cando non bebo.

Sinala cómo te atopas ao día seguinte de sair e beber alcohol.

- ☐ Máis áxil.
☐ Cústame máis durmir.
☐ Teño máis apetito.
☐ Teño dor de cabeza.
☐ Non recordo nada do ocorrido.
☐ Paso de ir a clase.
☐ Case non como nada.
☐ Con máis sede do normal.
☐ Cansado.
☐ Igual ca sempre.

Respecto ao ano pasado, ¿canto alcohol bebes cando saes? ☐ Máis ☐ Menos ☐ Igual

Despois das tres primeiras copas, ¿notas máis as gañas de seguir bebendo? ☐ Sí ☐ Non

Durante o último ano, ¿perdiches clases, prácticas ou calquera actividade académica debido á bebida?
☐ Sí ☐ Non

Durante o último ano, ¿interferiu a bebida coa túa preparación para os exames?
☐ Sí ☐ Non

Durante as últimas 2 semanas, ¿consumiches algún dos seguintes medicamentos?

| | Con receita médica | Sen receita médica |
|--|--------------------|--------------------|
| Antibióticos | | |
| Medicamentos para catarro, gripe, gorxa... | | |
| Anticonceptivos | | |
| Antidepressivos, estimulantes | | |
| Laxantes | | |
| Medicamentos para a dor e/ou febre | | |
| Medicamentos para adelgazar | | |
| Medicamentos hormonais substitutivos | | |
| Tranquilizantes, relaxantes, somníferos | | |
| Vitaminas, minerais, tónicos | | |
| Medicamentos para alteracións dixestivas | | |
| Medicamentos para a alerxia | | |
| Medicamentos para a diabetes | | |
| Medicamentos para a reuma, corazón, tensión arterial, colesterol | | |

¿Consumes algún medicamento, complexo vitamínico, etc en época de exames ou de moito traballo?

- ☐ Non
☐ Sí. Cal/es (nome comercial):

¿Consumes algún medicamento, complexo vitamínico, etc despois dunha noite de marcha?

- ☐ Non
☐ Sí. Cal/es (nome comercial):

¿Onde vives durante o curso universitario?

- ☐ Na casa dos meus pais ou familiares.
☐ Nunha residencia de estudantes.
☐ Nun piso de estudantes.
☐ Nunha pensión.
☐ Casa propia.

Sinala o nivel de estudos do teu:

| | Pai | Nai |
|--|-----|-----|
| Primarios (escolaridade básica, EXB) | | |
| Medios (bacharel, FP, etc.) | | |
| Superiores (diplomado, licenciado, etc.) | | |

¿Como cres que é o nivel económico da túa familia?

- ☐ Moi alto.
☐ Alto.
☐ Medio.
☐ Baixo.
☐ Moi baixo.

¿Cal é o lugar da túa residencia habitual?

- ☐ Urbano, cidade ou vila grande (Vigo, Ferrol, Vilalba, Vilagarcía,)
☐ Semiurbano (entorno da cidade ou vila)
☐ Rural interior (zona agrogandeira)
☐ Rural costa (zona mariñeira)

¿Cal é a nota que obtiviches na selectividade e a túa nota de acceso á universidade?

Nota do exame de selectividade.....
 Nota de acceso á universidade.....

Se resultas seleccionado para a segunda fase do estudo (remunerada con 15 €), como prefires que contactemos contigo:

- ☐ SMS (indicar móbil: _ _ _ _ _)
☐ Correo electrónico (.....)
☐ Teléfono (indicar número: _ _ _ _ _)
☐ Outros:

GRAZAS POLA TÚA COLABORACIÓN

Se queres facer calquera consulta sobre o tema deste estudo podes dirixirte a: mcorral@usc.

ANEXO II. Consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO

D./Da. declara que acepta ser avaliado para a investigación “Consumo intensivo de alcohol (binge drinking) en xóvenes e adolescentes. Prevalencia e consecuencias neurocognitivas”.

O propósito deste estudo é determinar as potenciais consecuencias neurocognitivas do consumo intensivo de alcohol en adolescentes e xóvenes. O estudo desenvólvese baixo a responsabilidade dos Dres. Caamaño, Cadaveira, Corral e Rgez. Holguín, da Universidade de Santiago de Compostela.

Toda a información de carácter persoal recabada no curso do estudo é confidencial, e non será revelada a ningunha persoa allea á investigación. Almacenarase en bases de datos cun número de identificación, non co nome das persoas. Os/as investigadores que, en razón da súa participación no estudo, teñen acceso á información, están suxeitos a segredo profesional.

O protocolo de avaliación completo consta de tres partes:

Entrevista: Tratará sobre cuestións relativas á historia psicolóxica e médica, incluíndo o uso de alcohol e outras drogas, rasgos de personalidade, estado de ánimo e estado cognitivo, así como cuestións relativas á historia de consumo de alcohol e drogas, así como a historia psicolóxica e médica de familiares biolóxicos próximos.

Avaliación neuropsicolóxica: Consiste na realización dunha serie de tests e probas, de tipo verbal e manipulativo, para a avaliación de diversas funcións cognitivas.

Avaliación psicofisiolóxica: Consiste no rexistro da actividade eléctrica cerebral, durante a realización dunha serie de sinxelas probas cognitivas. Esta avaliación faise mediante electroencefalografía, é dicir, mediante a colocación dun gorro de electrodos sobre a superficie da cabeza; utilízase un xel para mellorar o contacto entre os electrodos e a pel. Non é dorosa nin produce ningún tipo de efecto secundario. As únicas molestias derívanse da lixeira incomodidade que pode supor estar un certo tempo cos electrodos colocados, e con certa restrición de movementos, así como do feito de que poden quedar restos de xel no pelo que fan necesario lavar a cabeza despois da sesión.

Requírese do/a participante que colabore positivamente no estudo, respostando con veracidade e sinceridade ás preguntas formuladas na entrevista, e realizando as probas coa maior disposición.

Se algunha parte da avaliación lle resultara excesivamente fatigante, molesta ou estresante, o/a participante pode solicitar a súa suspensión, ou ben que se complete noutro momento; así mesmo, se algunha das preguntas realizadas na entrevista lle resulta dorosa ou moi incómoda de respostar, pode rexeitar facelo. Se o avaliador/a atopase indicios de calquera circunstancia que aconselle atención psicolóxica especializada, farallo saber ao/á participante.

Queda explícito que o/a participante pode decidir, en calquera momento, interrompirla súa participación no estudo. Así mesmo, o equipo investigador pode tomar a decisión de excluílo/a.

A colaboración nesta investigación será gratificada con 5,00 € pola participación na fase de entrevista, e con 15,00€ pola participación nas avaliacións neuropsicolóxica e psicofisiolóxica (en conxunto por ambas as dúas).

A natureza do estudo e os procedementos a utilizar, así como a gratificación a recibir, foi explicada por

O/a participante recibe unha copia deste documento, que leu e entendeu, e acepta libremente participar neste estudo, baixo as condicións arriba descritas.

Data: Sinatura:

ANEXO III. Otros trabajos publicados en el marco del proyecto de investigación con la colaboración del autor (por orden cronológico)

- Mota, N., Álvarez-Gil, R., Corral, M., Rodríguez Holguín, S., Parada, M., **Crego, A.**, Caamaño-Isorna, F. y Cadaveira, F. (2010). Risky alcohol use and heavy episodic drinking among Spanish University students: a two-year follow-up. *Gaceta Sanitaria*, 24(5), 372-377.
- Caamaño-Isorna, F., Mota, N., **Crego, A.**, Corral, M., Rodríguez Holguín, S. y Cadaveira, F. (2011). Consumption of medicines, alcohol, tobacco and cannabis 3 among university students: a 2-year follow-up. *International Journal of Public Health*, 56(3), 247-252.
- Parada, M., Corral, M., Caamaño-Isorna, F., Mota, N., **Crego, A.**, Rodríguez Holguín, S. y Cadaveira, F. (2011). Definition of adolescent binge drinking. *Adicciones*, 23(1), 53-63.
- Parada, M., Corral, M., Caamaño-Isorna, F., Mota, N., **Crego, A.**, Rodríguez Holguín, S. y Cadaveira, F. (2011). Binge Drinking and Declarative Memory in University Students. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 35(8), 1-10.
- Parada, M., Corral, M., Mota, N., **Crego, A.**, Rodríguez Holguín, S. y Cadaveira, F. (2012). Executive functioning and alcohol binge drinking in university students. *Addictive Behaviors*, 37, 167-172.
- López-Caneda, E., Cadaveira, F., **Crego, A.**, Gómez-Suárez, A., Corral, M., Parada, M., Caamaño-Isorna, F. y Rodríguez Holguín, S. (en revisión). Hyperactivation of right inferior frontal cortex in young binge drinkers during response inhibition: a follow-up study. *Addiction*. [A la espera de decisión editorial tras revisión menor]

Original

Risky alcohol use and heavy episodic drinking among Spanish University students: a two-year follow-up

Nayara Mota ^{a,*}, Rosa Álvarez-Gil ^b, Montserrat Corral ^a, Socorro Rodríguez Holguín ^a, María Parada ^a, Alberto Crego ^a, Francisco Caamaño-Isorna ^b and Fernando Cadaveira ^a

^a Department of Clinical Psychology and Psychobiology, University of Santiago de Compostela, Spain

^b CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Department of Preventive Medicine, University of Santiago de Compostela, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 20 May 2009

Accepted 15 February 2010

Available online 24 de julio de 2010

Keywords:

Heavy episodic drinking

Adolescent

Epidemiology

Cohort

Alcohol

Logistic-regression

A B S T R A C T

Objective: To evaluate the incidence of risky consumption (RC) and heavy episodic drinking (HED) in the Cohort of Spanish university students at two-year follow-up and to identify predictors of these patterns of alcohol consumption and the association between these patterns and academic achievement.

Method: We carried out a cohort study. Alcohol consumption was measured with the AUDIT. The following variables were collected by questionnaire: place of residence, parents' education, alcohol consumption in the family, age of onset of use, alcohol expectancies, and the academic achievement. We constructed logistic regression models using three dependent variables: RC, HED, and academic achievement.

Results: The response rate at two-year follow-up was 64.1%. The incidence of RC and HED at two-year follow-up were 24.92% and 4.01% respectively. The prevalence of RC rose from 37.1% to 54.6%. On the contrary, HED dropped from 12.2% to 8.7%. In relation to incidence of RC, being male (OR=2.77), medium (OR=1.59) or high expectancies (OR=2.24), and early age of onset of use (OR=2.26) constituted risk factors. In contrast, living with parents constituted a protective factor (OR=0.48). For HED, being male (OR=1.92) and high expectancies (OR=2.96) were risk factors. RC and HED were risk factors for low academic achievement.

Conclusions: HED is a pattern of alcohol consumption mainly associated with adolescence, while RC is associated with youth. Both patterns are predictors of academic achievement. Public Health strategies should focus on modifying expectancies and limit access to alcohol at young ages.

© 2009 SESPAS. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Consumo de riesgo y consumo intensivo de alcohol entre estudiantes universitarios: dos años de estudio

R E S U M E N

Palabras clave:

Consumo episódico intensivo de alcohol

Adolescentes

Epidemiología

Cohorte

Alcohol

Regresión logística

Objetivo: Determinar la incidencia del consumo de riesgo de alcohol (CR) y del consumo intensivo (CI) en una cohorte de estudiantes universitarios a los 2 años de seguimiento e identificar los factores de estas pautas de consumo de alcohol y su asociación con el rendimiento académico.

Método: Se ha realizado un estudio de cohortes. El consumo de alcohol se ha medido con el AUDIT. Las siguientes variables se han medido mediante cuestionario: lugar de residencia, educación parental, consumo de alcohol en la familia, edad de inicio de uso, expectativas sobre alcohol y rendimiento académico. Para el análisis de datos se han construido modelos de regresión logística con las tres variables dependientes consideradas: CR, CI y rendimiento académico.

Resultados: La tasa de respuesta en el seguimiento se situó en el 64,1%. La incidencia de CR y CI a los 2 años fue del 24,92% y el 4,01%. La prevalencia de CR aumentó del 37,1% al 54,6%. Por el contrario, el CI disminuyó del 12,2% al 8,7%. Con relación a la incidencia de CR, el ser varón (OR=2,77), las medias (OR=1,59) y altas expectativas (OR=2,24), y la edad temprana de inicio de uso (OR=2,26) son factores de riesgo. Por el contrario, el vivir con los padres muestra un factor protector (OR=0,48). Para el CI, ser varón (OR=1,92) y las altas expectativas (OR=2,96) son también factores de riesgo. Ambos patrones de consumo constituyen factores de riesgo del bajo rendimiento académico.

Conclusiones: El CI es un patrón de consumo principalmente asociado con la adolescencia, mientras que el CR se asocia con la juventud. Ambos patrones son predictores del rendimiento académico. Las estrategias de salud pública deberían centrarse en la modificación de expectativas y en limitar el acceso al alcohol de los más jóvenes.

© 2009 SESPAS. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Introduction

Psychological, physical and social damage have been associated to patterns of high alcohol consumption among

adolescents, like risky consumption (RC), characterized by high consumption of alcohol, or heavy episodic drinking (HED), described as the consumption of high quantities of alcohol in a short period of time.^{1–5}

There have been many alerts about the high prevalence of these drinking habits among adolescents^{6–8} and many risk factors have been identified as familiar background,^{9,10} age of onset,^{11,12} peer influence,^{13,14} and expectancies.^{11,15}

* Corresponding author.

E-mail address: nayaragraciella.mota@usc.es (N. Mota).

Consumption of medicines, alcohol, tobacco and cannabis among university students: a 2-year follow-up

Francisco Caamaño-Isorna · Nayara Mota ·
Alberto Crego · Montserrat Corral ·
Socorro Rodríguez Holguín · Fernando Cadaveira

Received: 22 January 2010 / Revised: 14 July 2010 / Accepted: 20 September 2010
© Swiss School of Public Health 2010

Abstract

Objective To determine the prevalence of medicine consumption among Spanish university students and its association with alcohol, tobacco and cannabis consumption.

Method We carried out a cohort study among Spanish university students ($n = 2,700$). Consumption of medicines during the previous 15 days, risky alcohol use, and tobacco and cannabis consumption were measured using questionnaire. Logistic regression models were generated using consumption of medicines as dependent variables at the beginning of the study and for a 2-year follow-up.

Results A multivariate logistic regression model showed at the beginning of the study that being female (OR = 1.71), living away from home (OR = 1.35) and being a smoker (OR = 1.40) are associated with consumption of medicines. Furthermore, the model shows a significant interaction between risky alcohol use and cannabis consumption (OR = 2.00). The 2-year follow-up shows that only being female (OR = 1.44) and risky alcohol use (OR = 1.36) are associated with the considered dependent variable.

Conclusions Our results reveal a very high intake of medicines among university students; most of them are

without a medical prescription. Probably, this consumption of medicines is another form of poly-consumption of drugs.

Keywords Pharmacoepidemiology · Alcohol · Tobacco · Cannabis · University students

Introduction

Over recent years, various epidemiological studies carried out not only on the general population (Sung et al. 2005; Carrasco-Garrido et al. 2008; Figueiras et al. 2000) but also on university populations (Cabrita et al. 2002; Boyd et al. 2007; McCabe et al. 2005, 2006a, b, c) have shown that medicine consumption by the young constitutes a public health problem. Indeed, the non-medical use of prescription pain medication among students has been increasing (McCabe et al. 2007).

In Spain, several studies have shown a high consumption of medicines without prescription among young people (Carrasco-Garrido et al. 2008; Figueiras et al. 2000; Cabrita et al. 2002). Additionally, cross-sectional studies have revealed an association between the consumption of medicines, with and without prescription, and consumption of alcohol and tobacco (Carrasco-Garrido et al. 2008). No data is available about the association of cannabis.

The factors which are associated to these practices have also been tackled, and the literature reveals that not only an individual's characteristics (Carrasco-Garrido et al. 2008; Figueiras et al. 2000; Cabrita et al. 2002), but also the characteristics of his/her education centres (Boyd et al. 2007; McCabe et al. 2005, 2006a, b, c) are associated with consumption of medicines.

Notwithstanding, the results of these studies lack external value, and therefore it is difficult to extrapolate them to

F. Caamaño-Isorna (✉)
CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP),
Department of Preventive Medicine, Faculty of Medicine,
University of Santiago de Compostela, c/ San Francisco s/n,
15782 Santiago de Compostela, A Coruña, Spain
e-mail: francisco.caamano@usc.es

N. Mota · A. Crego · M. Corral · S. Rodríguez Holguín ·
F. Cadaveira
Department of Clinical Psychology and Psychobiology,
Faculty Psychology, University of Santiago de Compostela,
c/ Xosé María Nuñez s/n, 15782 Santiago de Compostela,
A Coruña, Spain

Definición del concepto de consumo intensivo de alcohol adolescente (binge drinking)

Definition of adolescent binge drinking

MARÍA PARADA*; MONTSERRAT CORRAL*; FRANCISCO CAAMAÑO-ISORNA**; NAYARA MOTA*; ALBERTO CREGO*; SOCORRO RODRÍGUEZ HOLGUÍN*; FERNANDO CADAWEIRA*

* Departamento de Psicología Clínica y Psicobiología, Universidad de Santiago de Compostela, España.

** CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Departamento de Medicina Preventiva, Universidad de Santiago de Compostela, España.

Enviar correspondencia a:

María Parada Iglesias. Departamento de Psicología Clínica y Psicobiología, Facultad de Psicología, Campus Sur s/n, 15782, Santiago de Compostela, España.
Teléfono: 981563100 (ext. 13766). Fax: 981528072
Correo electrónico: maria.parada@usc.es

recibido: Mayo 2010
aceptado: Octubre 2010

RESUMEN

Objetivos: Delimitar el concepto de consumo intensivo de alcohol adolescente (*binge drinking*) con el fin de definir un criterio operativo del término.

Metodología: Se ha realizado una revisión bibliográfica en las bases de datos Medline y PsycLit en el periodo 1980-2009. Mediante el filtro "(binge drinking OR heavy-episodic-drinking) AND (adolescence OR university-students OR college-students)" se seleccionaron 80 artículos para su revisión.

Resultados: Los estudios epidemiológicos que han informado sobre la prevalencia de este patrón de consumo muestran falta de consenso a la hora de operativizar el término. Se han propuesto distintos criterios en cuanto al número de unidades de bebida estándar (UBEs) consumidas por ocasión, la frecuencia de los episodios y la duración de los mismos.

Conclusiones: Una definición adecuada del patrón de consumo intensivo de alcohol debe integrar las variables cantidad y frecuencia y, además, tener en cuenta las consecuencias negativas asociadas al mismo. El criterio más comúnmente aceptado por la comunidad científica internacional es el consumo de 5 ó más UBEs -4 ó más para mujeres- en una única ocasión, al menos una vez en las dos últimas semanas. Sin embargo, aspectos como las diferencias entre países en los gramos de alcohol de las UBEs dificultan el establecimiento de una definición internacional del término. Esto hace necesario adaptar este criterio al país donde se realice el estudio.

Palabras clave: consumo intensivo de alcohol, adolescencia, estudiantes universitarios, revisión, epidemiología.

ABSTRACT

Background: Review of the concept of adolescent binge drinking in order to propose an operational definition.

Methods: We conducted a literature review in the databases MEDLINE and PSYCLIT for the period 1980 to 2009. Through the filter "(binge drinking OR heavy-episodic-drinking) AND (adolescence OR university-students OR college-students)" 80 articles were selected for review.

Results: Epidemiological studies that have reported the prevalence of binge drinking show a lack of consensus regarding the operational definition. Alternative approaches have been proposed in relation to the number of standard drink units (SDUs) consumed per occasion, frequency of episodes and their duration.

Conclusions: A proper definition of the pattern of intensive alcohol consumption should integrate the quantity and frequency variables, and also take into account the negative consequences associated with it. The criterion most widely accepted by the international scientific community is the consumption of 5 or more SDUs - 4 or more for women - on a single occasion at least once in the last two weeks. However, aspects such as differences in the grams of alcohol of SDUs hinder the establishment of an international definition of the term, making it necessary to adapt this approach to the country in which the study is being carried out.

Keywords: binge drinking, adolescence, college or university students, review, epidemiology.



Binge Drinking and Declarative Memory in University Students

María Parada, Montserrat Corral, Francisco Caamaño-Isorna, Nayara Mota, Alberto Crego, Socorro Rodríguez Holguín, and Fernando Cadaveira

Background: Binge drinking (BD), which is characterized by sporadic consumption of large quantities of alcohol in short periods, is prevalent among university students. Animal studies have shown that BD is associated with damage to the hippocampus, a region of the brain that plays a key role in learning and memory. The temporal cortex undergoes structural and functional changes during adolescence. The aim of the present study was to examine the association between BD and declarative memory in male and female university students.

Methods: The participants were 122 students (between 18 and 20 years of age): 62 BD (30 women) and 60 non-BD (29 women). The neuropsychological assessment included the Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) and Weschler Memory Scale-3rd ed. (WMS-III) Logical Memory subtest, to evaluate verbal declarative memory, and the WMS-III Family Pictures subtest, to measure visual declarative memory.

Results: The BD students remembered fewer words in the interference list and displayed greater proactive interference in the RAVLT; they performed worse in the Logical Memory subtest, both on immediate and delayed recall. There were no differences between the groups in performance of the Family Pictures subtest. No significant interactions were observed between BD and sex.

Conclusions: Binge drinking is associated with poorer verbal declarative memory, regardless of sex. The findings are consistent with the vulnerability of the adolescent hippocampus to the neurotoxic effects of alcohol. Longitudinal studies will help determine the nature of this relationship, the neurodevelopmental trajectories for each sex, and the repercussions on academic performance.

Key Words: Binge Drinking, University Students, Episodic Declarative Memory, Hippocampus, Sex Differences.

BINGE DRINKING (BD) is characterized by sporadic consumption of large quantities of alcohol in short periods. It is usually defined as the consumption of 5 or more alcoholic drinks (4 or more in the case of women) on a single occasion (within 2 hours, according to the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism), at least once in the previous 2 weeks/1 month (Courtney and Polich, 2009). Epidemiological studies have noted a high prevalence of this pattern of consumption among adolescents and young adults, especially university students (Anderson, 2007; Hibell et al., 2004; Kypri et al., 2009; O'Malley et al., 1984; Wechsler et al., 2002; White et al., 2006). In the U.S.A., the prevalence of BD among young people is so high (around 40%) that this

pattern of consumption and its consequences are now considered one of the most important health problems in the country (Department of Health and Human Services, 2002; Wechsler et al., 2002). Although the phenomenon has been less well studied in Europe, it has been reported that 24% of young adults between 15 and 24 years old show a BD pattern of alcohol consumption (Eurobarometer, 2007), and that there has been an increase (2%) in the prevalence of BD in the past 10 years (Anderson, 2007). In Spain, in a sample of 2,700 university students between 18 and 19 years old, 12.2% exhibited a BD pattern, with a prevalence of 8.7% 2 years later (Caamaño-Isorna et al., 2008; Mota et al., 2010).

Despite this frequent pattern of alcohol consumption among teenagers and young adults, the effect of BD on adolescent neurodevelopment and brain functioning is still unclear. During adolescence, understood to be the period spanning the second decade of life, important structural and functional changes take place in the nervous system, especially in the prefrontal cortex and the mesolimbic regions (Crews et al., 2007; Lenroot and Giedd, 2006; Spear, 2000; Yurgelun-Todd, 2007). In addition, animal studies with rats have demonstrated that the adolescent brain is more vulnerable to the neurotoxic effects of alcohol than the adult brain (Guerri and Pascual, 2010; White and Swartzwelder, 2005). One structure that appears particularly sensitive to the neurotoxic effects

From the Departamento de Psicología Clínica e Psicobiología (MP, MC, NM, AC, SRH, FC) and Departamento de Medicina Preventiva e Saúde Pública (FC-I), Universidade de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain.

Received for publication July 15, 2010; accepted January 4, 2011.

Reprint requests: María Parada, Departamento de Psicología Clínica e Psicobiología, Faculdade de Psicología, Xosé Suárez Nuñez s/n Campus Sur, Universidade de Santiago de Compostela 15782, Santiago de Compostela, España; Tel.: +34 981 563100; Fax: +34 981 528071; E-mail: maria.parada@usc.es

Copyright © 2011 by the Research Society on Alcoholism.

DOI: 10.1111/j.1530-0277.2011.01484.x

Alcohol Clin Exp Res, Vol 35, No 8, 2011: pp 1475–1484

1475



Executive functioning and alcohol binge drinking in university students

María Parada ^{*}, Montserrat Corral, Nayara Mota, Alberto Crego,
Socorro Rodríguez Holguín, Fernando Cadaveira

Department of Clinical Psychology and Psychobiology, University of Santiago de Compostela, Spain

ARTICLE INFO

Keywords:

Binge drinking
Alcohol
University students
Adolescent development
Executive functions
Prefrontal cortex

ABSTRACT

Background: Binge drinking (BD) is prevalent among college students. Studies on alcoholism have shown that the prefrontal cortex is vulnerable to the neurotoxic effects of alcohol. The prefrontal cortex undergoes both structural and functional changes during adolescence and young adulthood. Sex differences have been observed in brain maturation and in alcohol-induced damage. The objective of the present study was to analyze the relationship between BD and cognitive functions subserved by the prefrontal cortex in male and female university students.

Methods: The sample comprised 122 undergraduates (aged 18 to 20 years): 62 BD (30 females) and 60 non-BD (29 females). Executive functions were assessed by WMS-III (Backward Digit Span and Backward Spatial Span), SOPT (abstract designs), Letter Fluency (PMR), BADS (Zoo Map and Key Search) and WCST-3.

Results: BD students scored lower in the Backward Digit Span Subtest and generated more perseverative responses in the SOPT. In relation to interaction BD by sex, BD males scored lower in the Backward Digit Span test than BD females and non-BD males.

Conclusions: BD is associated with poorer performance of executive functions subserved by the dorsolateral prefrontal cortex. The results do not support enhanced vulnerability of women to alcohol neurotoxic effects. These difficulties may reflect developmental delay or frontal lobe dysfunction.

© 2011 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Binge drinking (BD), or heavy episodic drinking, is becoming increasingly frequent among university students in different countries, even in Mediterranean countries traditionally characterized by regular and moderate alcohol intake (Courtney & Polich, 2009; Vicki, Kuntsche, & Gmel, 2010). BD is characterized by the intake of large amounts of alcohol within a short period and on a few days a week. Several studies have indicated that intermittent alcohol consumption may constitute a greater risk to neurocognitive functioning than regular alcohol consumption (Stephens & Duka, 2008). In addition, the adolescent brain may be more vulnerable to the effects of alcohol because of the extensive neuromaturation processes that occur during adolescence, when significant restructuring of the brain takes place (Casey, Jones, & Hare, 2008; Crews & Boettiger, 2009; Guerri & Pascual, 2010).

At a neuropsychological level, adolescence is the period when most complex cognitive abilities are acquired. Significant improvements are observed in executive skills such as planning, problem-solving, working memory and inhibitory control at this stage of development (Conklin, Luciana, Hooper, & Yarger, 2007; Luciana &

Nelson, 2002; Luna, Padmanabhan, & O'Hearn, 2010; Rubia et al., 2000; Salatas-Waters, 1982; Welsh, Pennington, & Groisser, 1991). Moreover, it has been suggested that cognitive development throughout adolescence is associated with progressively greater efficiency of cognitive control capacities, which appear to depend on maturation of the prefrontal cortex (Yurgelun-Todd, 2007). This is structurally one of the last cortical regions to reach full development (Blakemore & Choudhury, 2006; Gogtay et al., 2004; Sowell, Thompson, Tessner, & Toga, 2001).

Animal studies have shown the sensitivity of the adolescent rat brain to the effects of alcohol. Intermittent administration of ethanol during adolescence induces prefrontal cortex damage (Crews, Braun, Hoplight, Switzer, & Knapp, 2000; Pascual, Blanco, Cauli, Miñarro, & Guerri, 2007), changes in dopaminergic and glutamatergic neurotransmission (Pascual, Boix, Felipo, & Guerri, 2009) and short and long-lasting cognitive and behavioral deficits (Obernier, White, Swartzwelder, & Crews, 2002; Pascual et al., 2007; Schulteis, Archer, Tapert, & Frank, 2008).

In humans, it has been found that young people with Alcohol Use Disorder (AUD) have a smaller prefrontal cortex volume and perform less well in neuropsychological attention and working memory tasks than control subjects (De Bellis et al., 2005; Medina et al., 2008; Tapert, Baratta, Abrantes, & Brown, 2002; Tapert & Brown, 1999). Activation of the prefrontal cortex is also lower in subjects suffering from AUD than in control subjects during a working memory task (Caldwell et al., 2005; Tapert et al., 2001; Tapert et al., 2002).

^{*} Corresponding author at: Departamento de Psicología Clínica e Psicobiología, Facultade de Psicología, Campus Vida, 15782, Santiago de Compostela, Galicia, Spain. Tel.: +34 981 563100; fax: +34 981 528071.

E-mail address: maria.parada@usc.es (M. Parada).

HYPERACTIVATION OF RIGHT INFERIOR FRONTAL CORTEX IN YOUNG BINGE DRINKERS DURING RESPONSE INHIBITION: A FOLLOW-UP STUDY

Eduardo López-Caneda¹ (Ph.D. student), Fernando Cadaveira¹ (Ph.D.), Alberto Crego¹ (Ph.D. student), Ana Gómez-Suárez¹ (Ph.D. student), Montserrat Corral¹ (Ph.D.), María Parada¹ (Ph.D.), Francisco Caamaño-Isorna² (Ph.D.), Socorro Rodríguez Holguín¹ (Ph.D.)

¹ *Department of Clinical Psychology and Psychobiology, University of Santiago de Compostela, Galicia, Spain*

² *Department of Preventive Medicine and Public Health, University of Santiago de Compostela, Galicia, Spain*

Corresponding author: Eduardo López Caneda, Departamento de Psicología Clínica e Psicobiología, Facultade de Psicología, Campus Universitario Sur, 15782, Santiago de Compostela, Galicia, Spain. Telephone: +34 8818-13915; Fax: +34 981528071; E-mail: eduardo.lopez@usc.es

Running Head: Response Inhibition in Young Binge Drinkers.

Abstract

Aims: The objective of this study was to examine brain activity, with particular attention to prefrontal function, during response execution and inhibition in youths who have engaged in Binge Drinking (BD) for at least two years. **Design:** Event-Related Potentials (ERPs) were recorded twice within three years, during performance of a Go/NoGo task. **Setting:** The study was part of a longitudinal study of the neurocognitive effects of BD. **Participants:** 48 undergraduate students, 25 controls (14 females) and 23 binge drinkers (10 females), with no personal or family history of alcoholism or psychopathological disorders. **Measurements:** The Go-P3 and NoGo-P3 components of the ERPs were examined by Principal Component Analysis and exact Low-Resolution Tomography Analysis (eLORETA). **Findings:** Binge drinkers showed larger Go-P3 amplitudes than controls in the first and second evaluations. They also showed larger NoGo-P3 amplitude in the second evaluation. eLORETA analyses in the second evaluation revealed significantly greater activation of the right Inferior Frontal Cortex (rIFC) in binge drinkers than in controls during successful inhibition. **Conclusions:** Young binge drinkers manifest anomalous neural activity during response execution and inhibition. Hyperactivation of rIFC may reflect a compensatory neurofunctional mechanism that would allow binge drinkers to perform efficient inhibitory control. The results also show that the longer the BD pattern of consumption is maintained, the greater the expression of neurophysiological anomalies. Finally, this anomalous activity may represent a neural antecedent of posterior difficulties in impulse control (and therefore in control of alcohol consumption) in youths who have maintained a BD pattern for several years.

(Artículo a la espera de decisión editorial tras revisión menor en Addiction, ISSN: 1360-0443)